



**MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
UNIVERSIDAD DEL NORTE**

**FACTORES HISTOPATOLÓGICOS ASOCIADOS CON EL COMPROMISO
GANGLIONAR DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO, EN
COLOMBIA, 2009-2016.**

ROBINSON SEGUNDO FERNANDEZ MERCADO

Informe de trabajo de investigación para optar por el grado de
“Magister en Epidemiología “
de la Universidad del Norte

Barranquilla, Junio de 2019

**FACTORES HISTOPATOLÓGICOS ASOCIADOS CON EL COMPROMISO
GANGLIONAR DE PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO, EN
COLOMBIA, 2009-2016.**

Robinson Segundo Fernández Mercado

Candidato a Magister en Epidemiología

**Edgar Navarro Lechuga
Director**

**Karen Cecilia Florez Lozano
Co-directora**

**MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
UNIVERSIDAD DEL NORTE
BARRANQUILLA
2019**

ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE MAESTRÍA HA SIDO APROBADA POR
LA MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA. DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA.
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL NORTE

EDGAR NAVARRO LECHUGA

.....

DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

KAREN CECILIA FLÓREZ LOZANO

.....

CO-DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

EDGAR NAVARRO LECHUGA

COORDINADOR MAESTRÍA DE EPIDEMIOLOGÍA

.....

JURADO 1

.....

JURADO 2

DEDICATORIA

A mi madre, a mi esposa y a mis hijos por su apoyo silencioso y permanente.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores por su paciencia y
sabiduría.

A los Doctores:

Edmundo Mora

Angelica Fletcher Prieto

Jorge A. Rodriguez Gallego

Simon Orostegui Correa

Carlos Vallejo Bertel

James Saenz Salazar

Factores asociados al compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016

RESUMEN:

Objetivo:

Determinar los factores histopatológicos asociados con el compromiso ganglionar de pacientes con cáncer de Endometrio, en siete instituciones de salud de Colombia durante los años 2009 a 2016.

Metodología:

Estudio de tipo descriptivo transversal multicéntrico con análisis de casos y controles en Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga y Medellín. La recolección de datos se realizó mediante revisión de historias clínicas y reportes de patología extrayendo las variables clínicas e histopatológicas de interés.

El análisis estadístico descriptivo caracterizó las variables histopatológicas, sociodemográficas y antropométricas, usando frecuencias y proporciones para las cualitativas; medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. La asociación entre las variables independientes y el compromiso ganglionar se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) y determinación de la razón de posibilidades (OR). Para modelar la asociación con el compromiso ganglionar se implementó la regresión logística múltiple de tipo binomial, evaluando las variables significativas del modelo, contraste de hipótesis de modelos, ajuste a los datos, predicciones del mismo y estimación de los odds ratios (OR).

Resultados:

Se estudiaron 304 pacientes, el compromiso ganglionar ocurrió en el 15.78%. La mediana de edad fue de 60 años (RIC: 27-86 años). La edad y el índice de masa corporal no mostraron asociación con el compromiso ganglionar ($p > 0.05$). El tipo histológico (OR: 2.42 IC_{95%}: 1.16-5.041), grado histológico (OR: 6.6 IC_{95%}: 2.30-18.90), compromiso del cérvix (OR: 5.80 IC_{95%}: 2.97-11.34), invasión linfovascular (OR: 18.65 IC_{95%}: 9.0-38.68) y la invasión miometrial (OR: 11.70 IC_{95%}: 4.08-33.54) tuvieron asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar. En el modelo de regresión logística la invasión linfovascular (OR: 18,65 IC_{95%}: 9,0-38,7) y la invasión miometrial mayor del 50% (OR: 11,70 IC_{95%}: 4,1-33,5), fueron las únicas estadísticamente significativas; el mismo presentó una capacidad de predicción del 87 %.

Conclusión:

La presencia de invasión linfovascular y el compromiso miometrial mayor del 50% son factores predictores de compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio.

Palabras claves: grado histológico, tipo histológico, invasión miometrial, invasión linfovascular, compromiso cérvix, tamaño tumor, compromiso ganglionar.

Factors associated with lymph node involvement in patients with endometrial cancer, Colombia 2009-2016

ABSTRACT

Objective:

To determine the histopathological factors associated with lymph nodal involvement of patients with endometrial cancer, in seven health institutions of Colombia during the years 2009 to 2016.

Methodology:

Metacentric cross-sectional descriptive study with case-control analysis in Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga and Medellín. The data collection was done by reviewing clinical histories and pathology reports, extracting the clinical and histopathological variables of interest.

The descriptive statistical analysis characterized the histopathological, sociodemographic and anthropometric variables, using frequencies and proportions for the qualitative ones, measures of central tendency and dispersion for the quantitative ones. The association between independent variables and nodal involvement was evaluated using the chi-squared test (and determination of the odds ratio (OR).) To model the association with nodal involvement, the binomial-type multiple logistic regression was implemented, evaluating the significant variables of the model, contrast of model hypotheses, adjustment to the data, predictions of the same and estimation of the odds ratios (ORs).

Results:

304 patients were studied, nodal involvement occurred in 15.78%. The median age was 60 years (RIC: 27-86 years). Age and body mass index showed no association with nodal involvement ($p > 0.05$). The histological type (OR: 2.42 CI_{95%}: 1.16-5.041), histological grade (OR: 6.6 IC_{95%}: 2.30-18.90), involvement of the cervix (OR: 5.80 CI_{95%}: 2.97-11.34), lymphovascular invasion (OR: 18.65 CI_{95%}: 9.0 -38.68) and myometrial invasion (OR: 11.70 CI_{95%}: 4.08-33.54) had a statistically significant association with nodal involvement. In the logistic regression model the lymphovascular invasion (OR: 18.65, CI_{95%}: 9.0-38.7) and the myometrial invasion greater than 50% (OR: 11.70, CI_{95%}: 4.1-33.5), were the only statistically significant; the same presented a prediction capacity of 87%.

Conclusion:

The presence of lymphovascular invasion and myometrial compromise greater than 50% are predictors of lymph node involvement in patients with endometrial cancer.

Key words: histological grade, histological type, myometrial invasion, lymphovascular invasion, cervix involvement, tumor size, lymph node involvement.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	10
INTRODUCCION	11
1. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	16
1.1 Fisiopatología.....	16
1.2 Anatomía del útero.....	17
1.3 Características Clínicas.....	18
1.4 Factores de Riesgo	19
1.5 PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	20
1.6 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y VÍAS MOLECULARES	21
1.7 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER ENDOMETRIAL EN ESTADIOS Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	22
1.8 EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO	25
1.9 ESTADIFICACION PRE-OPERATORIA.....	26
1.10 TRATAMIENTO	27
1.11 SEGUIMIENTO.....	29
2. OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo General	31
2.2 Objetivos Específicos	31
3. MATERIALES Y METODOS	32
3.1 Tipo de Estudio	32
3.2 Población de Estudio.....	32
3.2.1 Población Diana:.....	32
3.2.2 Población Accesible:.....	32
3.2.3 Población Elegible:	32
3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	33
3.4 TECNICA DE MUESTREO	33
3.5 PLAN DE RECOLECCION DE DATOS	33
3.6 ASPECTOS ETICOS	34
3.7 CARACTERIZACION DE LAS VARIABLES	34
3.8 PLAN DE PROCESAMIENTO	34
3.9 ANALISIS Y PRESENTACION DE LOS RESULTADOS	35
3.9.1 Análisis Descriptivo.....	35
3.9.2 Análisis Bivariado:	35
3.9.3 Análisis Multivariado:	36

4.	RESULTADOS.....	38
5.	DISCUSION	45
6.	CONCLUSIONES	49
7.	RECOMENDACIONES	50
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	51
9.	ANEXOS	58

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfica 1. Correlación variables numéricas con el compromiso ganglionar	39
Tabla 1. Características generales de la población , pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016.....	40
Tabla 2. Distribución Tipo histológico y Compromiso ganglionar	41
Tabla 3. Distribución Grado histológico y Compromiso ganglionar	41
Tabla 4. Distribución Invasión miometrial y Compromiso ganglionar	42
Tabla 5. Distribución Invasión linfo-vascular y Compromiso ganglionar.....	42
Tabla 6. Distribución Compromiso cervical y Compromiso ganglionar.....	42
Tabla 7. Distribución de características sociodemográficas, antropométricas e histopatológicas según compromiso ganglionar , en pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016.	43
Tabla 8. Variables antropométricas e histopatológicas asociadas al compromiso ganglionar, en pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016”, Modelo de Regresión Logística.	44

INTRODUCCION

El Cáncer de Endometrio es la malignidad ginecológica más común en el mundo occidental y el cuarto más común en mujeres después del cáncer de mama, pulmón y colorectal. Los países en vías de desarrollo y Japón tienen unas tasas de incidencia de cuatro a cinco veces menores que los países industrializados occidentales; las tasas más bajas corresponden a la India y al sur de Asia, con un reporte de 319.605 casos nuevos -en el año 2012, y la incidencia ajustada por edad (ASR) del 8,3 por cada 100.000 mujeres / año. Con relación a la mortalidad se presentaron 76.160 casos con una tasa cruda de 2,1 por 100,000 mujeres/año y una tasa ajustada por edad de 1,8 por cada 100.000 mujeres/año; ocupa el puesto 14 en términos de mortalidad, aproximadamente 76.000 muertes en el año, con un riesgo acumulado de muerte a la edad de 75 años del 0,2% (1).

Para Latinoamérica, la incidencia es del 3.5% (ASR: 6,1 por 100.000 mujeres/año) y la mortalidad del 2%(ASR: 1,7). En Sur América según lo reportado en GLOBOCAN 2012, el cáncer de útero ocupa el tercer lugar con relación a los otros tipos de cáncer ginecológico, se presentaron 12.247 casos nuevos en el año (ASR: 5.5 por 100000 mujeres /año), con 3.670 muertes (ASR: 1.6 por 100000 mujeres/año) y una prevalencia a 5 años de 43.564 casos (ASR: 28.7 por 100000 mujeres/año), en relación a los diferentes tipos de cáncer en general (1). En Colombia las estadísticas reportadas del cáncer endometrial difieren según la fuente de información, es el tercer cáncer ginecológico más frecuente después del cáncer de cérvix y ovario con una prevalencia estimada de casos de 701, 2,009 y 3,215 durante los años 2007, 2009 y 2011 respectivamente y una incidencia anual de 771 casos y mortalidad observada anual de 187 muertes en los años mencionados (2). Los datos reportados para el país en GLOBOCAN 2012 por la IARC señalan 850 casos nuevos, una incidencia y mortalidad anual ajustadas por edad de 3,6 y 0,9 por cada 100.000 mujeres/año respectivamente, y una prevalencia a 5 años de 29,2 por 100.000 mujeres/año, representa la 3a causa de muerte por cáncer ginecológico precedido por el cáncer de cuello uterino y el cáncer de ovario. Con 850 casos nuevos diagnosticados en el año ($3,6 \times 100.000$), de los cuales fallecen 218 mujeres ($0,9 \times 100.000$) y una prevalencia a 5 años de 17,9% (3.157 casos) (1). En el Atlántico, al igual que en Colombia es tercer cáncer ginecológico más frecuente con una tasa cruda de incidencia anual de 2,2 por 100.000 habitantes (2). En el Registro Poblacional de Cáncer de Barranquilla (2008-2012) el cáncer de endometrio ocupa el séptimo lugar entre todos los cáncer en la mujer y tercer lugar entre los ginecológicos, con un total de 100 casos en el periodo estudiado, para una tasa cruda de $3,1 \times 100$ mil y una tasa ajustada por edad de $2,9 \times 100$ mil (3)

La edad media para el adenocarcinoma endometrial es de 61 años y la mayoría se diagnóstica entre 50 y 60 años; 90% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, 20 % antes de la menopausia y aproximadamente un 5 % antes de los 40 años. El 90% de las pacientes con cáncer endometrial tendrán un sangrado vaginal anómalo, sobre todo en la post-menopausia y en etapas tempranas de la

enfermedad. El diagnóstico se realiza con el legrado biopsia solo o en combinación con histeroscopia. En 1988 el Comité de Cáncer de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), sustituyó el antiguo sistema de estadificación clínico, que incluía examen físico y estudios de extensión, por un sistema de estadificación clínico-quirúrgica; este cambio se realizó especialmente en respuesta a los estudios del Grupo de Ginecología Oncológica (GOG), que demostraron la elevada incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos en los casos de alto riesgo (3, 4,5)

La recomendación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para el tratamiento primario de mujeres con carcinoma endometrial, es la histerectomía abdominal, salpingo-ooforectomía bilateral más la linfadenectomía pélvica bilateral, la cual es aplicada, a nivel mundial, incluida Colombia, como tratamiento standard; sin embargo no hay consenso acerca de que pacientes requieren linfadenectomía pélvica y/o para-aórtica desde el punto de vista de su indicación, extensión y número ideal de ganglios. La estadificación quirúrgica completa no está exenta de complicaciones ya sea por dificultades técnicas, obesidad extrema o por condiciones especiales de la paciente como por ejemplo adherencias peritoneales, cirugías previas, condiciones médicas, etc. (6).

Existen factores histopatológicos, diagnosticados pre-operatoriamente, que permiten predecir la extensión de la enfermedad (estadio), dentro de ellos podemos mencionar: tipo y grado histológico, compromiso miometrial, tamaño del tumor, invasión linfo-vascular, compromiso cervical entre otros. Los anteriores factores han sido clasificados en alto y bajo riesgo, según su asociación con el compromiso intra-uterino o extrauterino (7,8).

El compromiso ganglionar en el cáncer de endometrio forma parte de la clasificación clínico-quirúrgica, la afectación de los nódulos pélvicos se denomina estadio III C1 y el compromiso de los ganglios para-aórticos, estadio III C2. Diversos autores indican que dicho compromiso ocurre en el 5-38% de las pacientes, especialmente en aquellas que presentan factores histopatológicos de alto riesgo como: tipo histológico seroso papilar o de células claras, grado histológico III, invasión miometrial mayor del 50%, invasión linfo-vascular, tumor mayor de 2 cms, compromiso cervical (9,10,11,12,13,14). S.Kumar y A. Mariani muestran que el compromiso ganglionar varía si existe un solo factor de riesgo, 3%, o si se presentan tres de ellos, 74% (13). Orellana R, Saavedra F y colaboradores, en Chile, realizan la misma clasificación de los criterios histopatológicos y encontraron el compromiso ganglionar (estadio III C) en el 16% de los casos (15).

Como en casi todas las neoplasias, el grado de diferenciación histológico (grado del tumor) es un potente factor pronóstico y predictivo, tanto para la aparición de recaídas loco regionales como de metástasis a distancia. En los tumores bien diferenciados (grado 1) la probabilidad de compromiso ganglionar pélvico y para-aórtico es del 3% y 2% respectivamente, mientras que en el grado 3 (indiferenciados) dicho compromiso es del 18% al 30% en los ganglios pélvicos y

de 11% al 20% en los ganglios para-aórticos. El riesgo relativo (RR) al comparar el grado de diferenciación 3 con el 1 y el 2 fue de 1,5 (IC: 1,1-2,0) (13), sin embargo otros autores han encontrado un mayor impacto del grado arquitectural FIGO, demostrando que el grado 3 aumenta en 4 veces el riesgo de diseminación linfática comparada con el grado 1 (14). Kumar y colaboradores en su estudio encontraron que a medida que aumenta el grado histológico existe mayor riesgo de compromiso ganglionar para-aórtico, 9 veces más en tumores mal diferenciados (OR:9,3. IC: 3,4-25,7); 5 veces más en los moderadamente diferenciados (OR: 5,7, IC: 2,4-13,7), cuando se comparan con los tumores bien diferenciados (13).

La invasión del miometrio es la característica patológica más relevante que influye en el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos. El estudio del GOG 33 (Grupo de Ginecología Oncológica) mostró que los tumores que afectan más del 50% del miometrio presentan compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos en un 25% y 17 % de los casos, mientras que los tumores que comprometen menos del 50% afectan los ganglios pélvicos en 1% a un 6% y los para-aórticos en 1% a 3% (14,16). S.Kumar y colaboradores encontraron que en el 75% de 36 pacientes con invasión miometrial mayor del 50% existió compromiso ganglionar para-aórtico (estadio III C2) OR: 18,64 (IC: 8,57- 40,57) (13).

El tamaño tumoral mayor de 2 cms. ha sido categorizado como factor de riesgo para compromiso ganglionar, se ha descrito una incidencia de metástasis a ese nivel en un 6% en tumores menores de 2 cms, del 21% en los mayores de 2 cms y hasta un 40% cuando todo el endometrio estaba comprometido totalmente (6,16,17,18); junto con la invasión miometrial se asocia con el compromiso ganglionar: cuando la invasión es menor del 50% y el tamaño tumoral es menor de 2 cms la posibilidad de compromiso ganglionar es del 0% , mientras que en tumores mayores de 2 cms con compromiso de más del 50% del miometrio la probabilidad de compromiso ganglionar esta entre un 26% a un 50% , este último cuando existe compromiso total del miometrio (7). S. Kumar y colaboradores encontraron en su estudio que en el 94% de las pacientes con tamaño tumoral mayor de 2 cms tuvieron compromiso ganglionar para-aórtico (estadio III C2), OR: 8,57 (IC: 2,05- 35,92), (13).

El compromiso del espacio linfo-vascular es considerado un factor independiente de riesgo de metástasis ganglionares, aunque no siempre es posible reconocerla. La presencia de invasión linfo-vascular se asocia con un incremento del riesgo de metástasis a ganglios linfáticos en una magnitud de 3 a 10 veces, constituyéndose en un factor independiente de compromiso nodal (16). Soledad Jorge y colaboradores encontraron en su estudio que 22% de las pacientes con invasión del espacio linfovascular presentaron ganglios positivos para malignidad (19). S.Kumar y colaboradores encontraron que en el 47,2% de las pacientes con invasión del espacio linfovascular existió compromiso ganglionar para-aórtico (estadio III C2), OR: 9,28 (IC: 3,36 - 25,65) (13).

El compromiso cervical clasifica el tumor es estadio II, presentándose compromiso ganglionar del 36,5% al 46% (7). Kazuaki I. y colaboradores encontraron en su

estudio un riesgo mayor de compromiso ganglionar cuando existe compromiso cervical, OR: 11,25 (IC: 4,88-25,93) (7). S.Kumar y colaboradores encontraron que en el 25% de 36 pacientes con compromiso cervical existió compromiso ganglionar para-aórtico (estadio III C 2) OR: 6,72 (IC: 2,98 - 15,17) (13).

El diagnóstico del compromiso ganglionar (estadio III C) solo se confirma al realizar una linfadenectomía pélvica y para-aortica adecuada, sin embargo, sobre este procedimiento existe controversia a nivel mundial desde los aspectos de indicación, extensión y número ideal de ganglios que se deben extirpar. Estudios a nivel mundial muestran cifras de morbilidad para este procedimiento entre un 10% y un 38% y mencionan: sangrado, infección, ileo paralítico, linfaedema, entre otros (13,14,15,16,17). Esta claro que ninguna de los factores histopatológicos mencionados por si solos puedan predecir la presencia o ausencia de compromiso ganglionar, muchos de esos criterios coexisten y cada uno puede atribuir una virulencia tumoral para aumentar el riesgo de metástasis linfática, por ello diferentes investigadores han propuesto diversos modelos predictivos del compromiso ganglionar que incluyen la evaluación de los factores histopatológicos y de esa forma establecer el riesgo de extensión extrauterino y definir el tipo de cirugía a realizar, específicamente la realización o no de la linfadenectomía pélvica y/o para-aortica (6,7).

Kazuaki I y colaboradores en su estudio evaluaron el riesgo de compromiso ganglionar mediante dos esquemas, el primero incluyó el análisis del volumen tumoral, invasión miometrial, grado histológico y los niveles de CA 125, el segundo esquema se basaba en la medición de la invasión miometrial. El primer esquema estableció un score para su manejo, siendo clasificadas como score 0 aquellas pacientes con volumen tumoral menor de 6 cms, invasión miometrial menor de 50 %, grado histológico I y CA 125 menor de 70 U/ml para pre-menopáusicas y 25U/ml para menopáusicas; ninguna de las pacientes clasificadas con Score 0, al ser operadas, presentaron compromiso ganglionar y solo el 0,5 % presentó recurrencia. Los autores encontraron que el primer esquema es más seguro que el segundo para predecir el compromiso ganglionar pélvico y/o para-aórtico (7).

S. Kumar y colaboradores en un estudio retrospectivo (1999-2008) realizado en la Clínica Mayo (USA) que incluyó 946 pacientes, encontró compromiso ganglionar para-aórtico en 4% (36/946). El análisis multivariable identificó que los nódulos pélvicos positivos (OR: 24,2; p 0,001), la invasión miometrial > 50% (OR 5,3; p= 0,001) y la presencia de invasión linfovascular (LVSI) (OR 3,7; p = 0,005) como los únicos tres predictores independientes de compromiso ganglionar para-aórtico y de recurrencia. Cuando los tres factores estuvieron ausentes (77% de la cohorte del estudio), la probabilidad de compromiso para-aórtico y de recurrencia fue del 0,6%. Teniendo en cuenta dichos resultados la Clínica Mayo estableció un algoritmo de manejo quirúrgico, basado en la posibilidad de compromiso ganglionar. A las pacientes con invasión miometrial menor del 50% , tamaño tumoral menor de 2 cms , grado histológico 1y 2 no se les realiza linfadenectomía pélvica ni para-aórtica , por tener una posibilidad de compromiso a ese nivel menor del 1 % (9).

El pronóstico de las pacientes con Cáncer de Endometrio está íntimamente relacionado con el estadio clínico , el reporte anual de FIGO sobre los tratamientos del cáncer ginecológico para los años 1999 a 2001 muestra que la supervivencia global a 5 años para el estadio I de 90,8% , para el estadio II de 74,2% , para el estadio III A de 66,2%, para el estadio III B del 49,9%, para el estadio III C fue del 57,3 % y 25,5% y 20,1 % para los estadios IV A y IV B respectivamente (17). Tae Hun Kim y colaboradores mostraron una sobrevida global del compromiso ganglionar pélvico (estadio III C 1) del 56 % y del compromiso ganglionar para-aórtico (estadio III C2) del 47 %(18). Orellana y colaboradores encontraron una supervivencia global para el estadio III del 31 %, sin identificar la subdivisión del mismo (15). En Colombia la supervivencia global a 5 años, durante el periodo 2007-2011 fue del 52,7 %, no especificando como fue el comportamiento por estadios (2).

El tratamiento oportuno (prevención secundaria), según FIGO, debe incluir la estadificación quirúrgica completa: histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica; los lavados pélvicos ya no forman parte del protocolo pero pueden ser informados por separado. La estadificación quirúrgica permite una valoración más precisa de la extensión de la enfermedad. El papel de linfadenectomía en el Cáncer de Endometrio ha sido un tema controvertido, a nivel mundial, este procedimiento permite un diagnóstico preciso del compromiso ganglionar (estadio III C) y es una herramienta útil para decidir sobre la necesidad de tratamiento adyuvante (18, 19,20).

A pesar que existen diferentes estudios que muestran la asociación de los criterios histopatológicos con el compromiso ganglionar (18,19,20,21,22) ,en nuestro país se sigue recomendando realizar la cirugía completa (histerectomía abdominal + salpingo-ooforectomía bilateral +linfadenectomía pélvica y para-aortica) independiente de los hallazgos patológicos mencionados, no existiendo investigaciones ni publicaciones científicas en desarrollo sobre la asociación de los criterios histopatológicos con el compromiso ganglionar (estadio clínico III C),que permitan categorizar a las pacientes como de bajo o alto riesgo de tener metástasis ganglionar , y determinar bajo esos criterios que pacientes se beneficiarían o no de dicho procedimiento

Este proyecto nos permite identificar las características clínicas e histopatológicas de las pacientes con cáncer de endometrio, de siete instituciones de salud de Colombia, 2009-2016 y su asociación con el compromiso ganglionar (estadio III C).

1. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

1.1 Fisiopatología

El carcinoma endometrial es un tipo de neoplasia término que significa “nuevo crecimiento”, por lo tanto, en la era actual una neoplasia se puede definir como una alteración en el crecimiento celular que genera una serie de mutaciones adquiridas que pueden afectar a una sola célula o a toda su progenie. Estas mutaciones generan en las células neoplásicas una proliferación excesiva independiente de las señales de crecimiento fisiológicos. Los tumores malignos se conocen conjuntamente como carcinoma, derivado de la palabra latina cangrejo, debido a que estas lesiones tienden a unirse y diseminarse a cualquier parte del cuerpo. Con relación al cáncer uterino, este no es homogéneo desde el punto de vista histopatológico y se clasifica en: sarcomas uterinos, los carcinomas endometriales, tumores mixtos y enfermedad trofoblástica gestacional (22).

Se ha propuesto un modelo de progresión del carcinoma endometroide según evidencias histológicas y moleculares. La lesión precursora sería la hiperplasia endometrial, la cual se divide en simple y compleja según sus características histológicas, y en atípica o no, según si existen atipias nucleares en el tejido. La hiperplasia simple y parte de las hiperplasias complejas son de origen policlonal, mientras que la hiperplasia atípica parece ser monoclonal. La hiperplasia típica está relacionada con situaciones de hiperestrogenismo y se ha observado su regresión bajo terapias con progesterona. La hipótesis del modelo de progresión se basa en que en la hiperplasia atípica se observan alteraciones genéticas relacionadas con el carcinoma de endometrio y dichas alteraciones además, aumentan a medida que aumenta el grado histológico del tumor (5,7,17, 25).

En la hiperplasia atípica se han observado alteraciones de PTEN, b-catenina, KRAS e inestabilidad de microsatélites, siendo las mutaciones de PTEN y KRAS las más tempranas ya que se han encontrado también en las hiperplasias simples. La inactivación del gen de E-cadherina parece estar relacionado con la progresión del carcinoma endometroide, ya que se encuentra mucho más frecuentemente en el grado histológico 3 que en el 1. También la mutación de p53, de HER2/neu y la inactivación de p16 parecen eventos que se producen más tardíamente en el proceso de carcinogénesis del carcinoma endometroide ya que no se suelen identificar en grados histológicos bajos y sí en grados avanzados y no se encuentran en las hiperplasias atípicas (26, 27, 28,29)

En la progresión del cáncer de endometrio no endometroide algunos autores han planteado la existencia de una lesión precursora del carcinoma seroso de endometrio llamada carcinoma endometrial intraepitelial (CEI), esta lesión presenta mutación de p53 en casi un 80% de los casos. Parece que la mutación de p53 produciría la evolución del tejido endometrial normal a CEI y posteriormente se producirían otras alteraciones genéticas (p16, e-cadherina, HER2/neu) que provocarían la progresión a carcinoma de endometrio seroso. Otros grupos explican

el origen del carcinoma seroso a partir de carcinomas endometriodes que sufren mutación de p53 (22,26).

Los carcinomas endometriales, surgen a partir de elementos epiteliales, como lo son las células del revestimiento interno del útero (el endometrio). Por lo tanto, la mayoría de los cánceres de útero son de este tipo y los estudios epidemiológicos se limitan a estos. El carcinoma de endometrio también se clasifica de acuerdo a las características histopatológicas en los subtipos más comunes como son: el carcinoma endometroide, el carcinoma seroso, carcinosarcoma, y el carcinoma de células claras (26,28).

1.2 Anatomía del útero

El útero es un órgano muscular de paredes gruesas con forma triangular invertida, ubicado entre la vejiga y la pared anterior del recto, relativamente móvil. Se comunica por encima y a cada lado con las trompas uterinas y por debajo con la vagina. Su tamaño y forma varían en condiciones normales, dependiendo de la edad, los diferentes estados fisiológicos (menstrual, embarazo) y la historia reproductiva. En mujeres nulíparas su tamaño de aproximadamente 7 - 8 cm de largo, 4 – 5 cm de ancho y un espesor de 2 – 2,5 cm. En las mujeres multíparas el tamaño del útero es mayor con un aumento de 2 – 3 cm en las dimensiones anteriores. Con relación al peso, en una mujer nulípara pesa aproximadamente 40-50 gr y el de una mujer multípara es de 20 – 30 gr más pesado (26, 27, 28,29).

El útero se divide anatómicamente en 2 partes: el cuerpo y el cuello uterino. El cuerpo está formado por: el fondo uterino, que es la parte superior convexa situada entre las trompas de Falopio; la parte principal central del cuerpo; el istmo, que es la parte estrecha del útero que separa el cuerpo del cérvix. La cavidad del cérvix tiene una forma cilíndrica de 3-4 cm de longitud y 2 cm de diámetro, que se comunica con la vagina en la parte inferior, presenta unos pliegues longitudinales o surcos y se extiende desde el interior al orificio cervical externo. El útero tiene tres componentes principales: Parametrio, miometrio y endometrio (27,28).

Parametrio o túnica serosa. Es una parte del peritoneo visceral que recubre el fondo y el cuerpo del útero. Lateralmente forma dos anchos pliegues que constituyen los ligamentos anchos uterinos. Anteriormente cubre la vejiga urinaria y posteriormente el recto (27,28, 29).

Miometrio o túnica muscular. Es la capa intermedia más voluminosa, ya que tiene un espesor que oscila entre 1-2 cm. Está constituido por fibras musculares lisas y tejido conjuntivo. Está formada por tres capas de fibras musculares que se extienden en todas direcciones y le confieren al útero la fuerza muscular necesaria durante las contracciones del parto (28, 29,30).

Endometrio. Es una mucosa especializada que recubre la cavidad uterina, para la implantación y el apoyo del embarazo. El endometrio está conformado por el

estroma, que es una capa de tejido conectivo que soporta un epitelio de tipo columnar, contiene glándulas que se componen en gran parte de células columnares secretoras de glicoproteínas y glucógeno. Hay una capa continua de células epiteliales que van desde la superficie del estroma y lo penetran en su totalidad con profundas invaginaciones hasta la interface miometrio-endometrio. Todo el espesor del endometrio es atravesado por las arterias espirales y sus capilares, las cuales se originan de las arterias radiales, ramas de las arterias arqueadas que surgen de las arterias uterinas (29,30).

1.3 Características Clínicas

El cáncer de endometrio se presenta con mayor frecuencia en pacientes postmenopáusicas, siendo la metrorragia postmenopáusica el síntoma inicial en el 75% de los casos, sin embargo, sólo alrededor del 15% - 20% de las pacientes con sangrado posmenopáusico presentan cáncer de endometrio; ocasionalmente las pacientes se encuentran asintomáticas y el diagnóstico se produce por hallazgos anormales en la citología cervical, sin embargo esta prueba no puede ser considerada como un estudio de tamizaje para la detección del cáncer de endometrio (31,32). El hecho de que en la gran mayoría de los casos presente clínica de metrorragia hace que en el 68% de los casos la enfermedad esté confinada en el útero en el momento del diagnóstico (7). Según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos se estima que el 70% de los tumores del endometrio se diagnostican como enfermedad localizada, lo cual implica un mejor pronóstico (29).

El diagnóstico se sospecha ante un sangrado irregular y por los hallazgos anormales del endometrio en la ecografía transvaginal, confirmándolo en el estudio anatómico – patológico, el cual se puede obtener mediante dilatación y legrado o mediante biopsia por histeroscopia, posteriormente se realizan estudios imagenológicos que nos permitirán junto con el examen físico detectar enfermedad extrauterina (22). Las pacientes con estadios más avanzados del cáncer endometrial pueden tener síntomas como: dolor pélvico, hematuria, hematoquecia, obstrucción renal, distensión abdominal, síntomas pulmonares, dolor de espalda o linfedema (7,22).

Podemos dividir los cánceres endometriales en dos grandes grupos que se diferencian tanto en su incidencia como en el comportamiento clínico. Los tumores tipo I que incluyen tumores de histología endometriode de grado 1 o 2; representan aproximadamente el 80% de los casos y son tumores con un pronóstico más favorable. Los tumores tipo II, representan el 20% de los casos e incluyen tumores endometrioides grado 3 y los tumores de histología no endometriode de comportamiento más agresivo. Lograr diferenciar entre estos dos grandes grupos de tumores de endometrio definirá la conducta terapéutica a seguir y el pronóstico del paciente (33).

1.4 Factores de Riesgo

Los tumores de histología endometroide (tipo I) comprenden el 80% de los carcinomas de endometrio, como se señaló anteriormente. El carcinoma endometrial endometroide es estrógeno-sensible y el principal factor de riesgo para esta enfermedad es la exposición a largo plazo a un exceso endógeno o exógeno de estrógenos sin oposición adecuada con una progestina. El hiperestrogenismo sin oposición de progestágenos origina cambios a nivel endometrial, como son la hiperplasia típica y atípica, en esta última se presentan alteraciones moleculares y genéticas que predisponen la aparición del cáncer de endometrio. En el cáncer de endometrio no endometroide se ha planteado la existencia de una lesión precursora del carcinoma de endometrio llamada carcinoma endometrial intraepitelial (CEI), esta lesión presenta diversas alteraciones genéticas (p53, p16, e-cadherina, HER2/neu) que provocarían la progresión a carcinoma de endometrio seroso (22).

La edad representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de endometrio. La mayoría de mujeres son diagnosticadas después de la menopausia, 15% diagnosticado antes de los 50 años y el 5% antes de los 40 años de edad, con un RR: 2-3 para las mujeres entre 50 a 70 años (34). Las mujeres jóvenes que desarrollan cáncer de endometrio tienden a ser obesas y nulíparas, con una histología endometroide y una enfermedad en estadio menor; las mujeres de mayor edad que presentan esta patología generalmente presentan alteraciones reproductivas y hormonales como menarquia temprana menopausia tardía, que implican una exposición estrogenica mayor (7,12,34). Un factor de riesgo es el uso de tamoxifeno, modulador selectivo sobre el receptor de estrógenos con efectos agonistas y antagonistas usado en el tratamiento de cáncer de mama, con receptores estrogénicos positivos para prevención de recidiva y tratamiento del mismo ya que a dicho nivel provoca bloqueo de la estimulación estrogénica., sin embargo, a nivel endometrial tiene efecto agonista, produciendo un aumento de incidencia de cáncer de endometrio. En un meta-análisis (12) que incluía 20 estudios randomizados con pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno y comparadas con un grupo placebo, se observó un RR total de 2,40 en el grupo tratado con tamoxifeno, aunque al estratificar por edad, se observó que este aumento de riesgo es significativo sólo en el grupo de edad de 55 a 69 años (0,9 vs 02%, RR 2,96), (35).

La edad también es considerada un factor independiente de pronóstico e influye en la sobrevida de la paciente, encontrándose en diversos estudios que es mejor en pacientes jóvenes, sin embargo no se ha encontrado relación de la edad con el compromiso ganglionar (35).

La obesidad está asociada con un mayor RR del 2,21 para desarrollar cáncer de endometrio, debido al proceso de aromatización de andrógenos en estradiol y la conversión de la androstenodiona en estrona que se producen en el tejido adiposo (hiperestrogenismo secundario). Por lo tanto se ha observado que la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer endometrial aumenta con el aumento del

IMC: El RR para el sobrepeso es de 1,32 (IC: 1,16-1,50) y para la obesidad es de 2,54 (IC: 2,11-3,06), sin embargo no se ha demostrado la asociación de la obesidad con el compromiso ganglionar en las pacientes con cáncer de endometrio. Otros componentes del síndrome metabólico relacionados con el cáncer de endometrio incluyen la hipertensión, con un RR de 1,81 ($p=0,024$) (36, 37,38).

La diabetes mellitus, en especial la tipo II, ha sido considerada durante mucho tiempo como un factor de riesgo independiente para el cáncer de endometrio (OR 2,1; IC 95% 1,40-3,41) (39). Aunque, el hecho de que las personas con diabetes mellitus tipo II (DM2) tengan obesidad es un factor de confusión. Un reciente estudio en los Estados Unidos cuestionó el papel independiente de la DM2 como un factor de riesgo para el cáncer de endometrio (40). Los tumores productores de estrógeno que se producen en las células de la teca o de la granulosa ovárica, tienen un mayor riesgo de cáncer endometrial, donde se ha informado que hasta un 20% de las mujeres con estos tumores tienen un cáncer endometrial de manera simultánea (41).

El cáncer de endometrio es poco común en las mujeres premenopáusicas y los factores genéticos representan sólo el 1% de los casos recién diagnosticados. Las mujeres que presentan síndrome de Lynch (conocido anteriormente como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)), tendrán un mayor riesgo de desarrollar; cáncer de colon, ovario y de endometrio tipo I, con un riesgo relativo de 1,5 para este último antes de la menopausia. Aproximadamente el 10% de las mujeres a las que se le diagnostica el cáncer de endometrio antes de los 50 años, tienen un diagnóstico subyacente de síndrome de Lynch (42). La enfermedad de Cowden es un síndrome de susceptibilidad al cáncer familiar autosómico dominante rara caracterizada por mutaciones de la línea germinal que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, cáncer de tiroides, y cáncer de endometrio (riesgo de por vida del 13-28%) (43).

1.5 PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Como se mencionó anteriormente el cáncer uterino se clasifica según lo propuesto por la Sociedad Internacional de Ginecología Patológica (SIGP) y aceptado por la OMS en el 2003 en: Sarcomas uterinos (tumores mesenquimales), carcinomas endometriales, tumores mixtos y la enfermedad trofoblástica gestacional. Esta clasificación se basa en la diferenciación de los tipos histológicos en función a la clase de células presentes en el sitio tumoral. Los carcinomas endometriales se derivan de elementos epiteliales del útero (endometrio), por lo tanto la mayoría de los tumores epiteliales uterinos son adenocarcinomas. El tipo más común de adenocarcinoma de endometrio es el tipo endometrioides, que representa el 75% de los casos. Otros tipos histológicos no endometrioides incluyen: el carcinoma seroso papilar (5% a 10%), mucinoso (1% a 3%), y de células claras (1% a 5%) (44).

Los tipos histológicos no endometrioides tienen un peor pronóstico. Los carcinomas de células serosas y claras se identifican de manera uniforme en este subtipo. El adenocarcinoma seroso previamente llamado carcinoma uterino seroso papilar, el

cual es histológicamente similar a su contraparte en el ovario; se diagnóstica con frecuencia en una etapa tardía con relación a los adenocarcinomas endometrioides. El carcinoma de células claras también se ha informado que tienen un mal pronóstico, con una enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico; estos tumores no endometrioides.

En etapa temprana los carcinomas de células serosas y claras tienen resultados similares a los carcinomas grado 3 de tipo endometrioide, aunque las tasas de recurrencia para los cánceres serosos son más altas.

El carcinoma adenoescamoso también es considerado un subtipo histológico de mal pronóstico (44,45).

Las lesiones grado I son bien diferenciadas, a menudo están relacionadas con el exceso de estrógenos, se asemejan mucho a la hiperplasia endometrial y por lo general se asocian con un pronóstico favorable. En esta categoría \leq al 5% tiene características de crecimiento sólido. Los tumores de grado II son moderadamente diferenciados y tienen un pronóstico intermedio. El crecimiento sólido del tumor. Del 6%-50% tiene características de crecimiento sólido. Las lesiones grado III son pobremente diferenciadas, no se parecen endometrio normal y con frecuencia tienen un peor pronóstico. En este grado tumoral \geq 50% de las células neoplásicas están dispuestas masas sólidas. Las regiones de diferenciación escamosa están excluidas de esta evaluación. Por convención, los tumores serosos y de células claras son considerados tumores grado III. Los tumores de alto grado (Grado III), se asocian con una mayor incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos, la invasión del miometrio y un pronóstico desfavorable (46).

1.6 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y VÍAS MOLECULARES

Hay dos tipos diferentes de carcinoma de endometrio, los cuales fueron identificados y descritos inicialmente por Bokhman en 1983. Los tumores tipo I se presentan en el 80% de los casos, son dependientes a estrógenos, están precedidos por la hiperplasia endometrial atípica y en su gran mayoría son de bajo grado (grado 1) con histología endometrioide. Usualmente se presentan en un ambiente rico en estrógenos (obesidad, premenopausia y perimenopausia) y presentan un buen pronóstico. Los tumores tipo II no están vinculados con los estrógenos, se presentan en un endometrio atrófico, probablemente antecedido por el carcinoma intraepitelial del endometrio y son de histología no-endometrioide en su mayoría los carcinomas de células claras y serosos. Las pacientes que presentan tumores tipo II, tienen una edad avanzada, son postmenopáusicas, los tumores son de alto grado (grado 2 y 3), invaden profundamente el miometrio y presentan un pronóstico desfavorable (44,45).

Los carcinomas endometriales tipo I y tipo II, presentan vías moleculares únicas. Los tumores tipo I se cree que son el resultado de una alteración hormonal y genética. La expresión de genes en el endometrio está estrechamente regulada por

los cambios hormonales sistémicos. Por lo tanto, los genes expresados en los carcinomas tipo I se parecen a los del endometrio proliferativo, consistente en un endometrio estrogénico y marcada proliferación endometrial.

La pérdida de la función tetranitrato de pentaeritritol (PTEN) se cree que ocurre de forma temprana durante la carcinogénesis, a través de una mutación o delección. Hasta 83% de los carcinomas endometrioides presentan la pérdida de la función PTEN (43). La inestabilidad de microsatélites, K-ras, y β -catenina también están asociadas con los carcinomas endometriales tipo I (47, 48,49).

1.7 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER ENDOMETRIAL EN ESTADIOS Y FACTORES PRONÓSTICOS

Posterior a la realización de la histerectomía y la disección de ganglios linfáticos, las características clínico-patológicas se utilizan frecuentemente para pronosticar la tendencia a la recurrencia y optimizar el tratamiento del cáncer endometrial. Existen varios factores identificables para el carcinoma de endometrio que tienen valor pronóstico, por lo general, todos los informes en la literatura están de acuerdo en el estadio (extensión de la propagación de la enfermedad), el grado tumoral y la profundidad de la invasión como características importantes en el pronóstico de las pacientes. A causa de la gran diferencia existente entre grado clínico de extensión del tumor y la propagación observada posterior a la estadificación quirúrgica, la FIGO adoptó una clasificación por estadios quirúrgico- patológico en 1988. En el año 2009 la FIGO actualizó este sistema de estadificación, la cual intenta clasificar a los pacientes en grupos de pronóstico basado en la extensión de la enfermedad y el grado tumoral (7).

Sistema de estadificación FIGO 2009. Cáncer de endometrio

Estadio I

Tumor contenido en el cuerpo uterino

IA No invade o invade < 1/2 del miometrio ^[L]_[SEP]

IB Invasión igual o > 1/2 del miometrio ^[L]_[SEP]

Estadio II

El tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del ^[L]_[SEP]útero

Diseminación local y / o regional del tumor ^[L]_[SEP]

Estadio III

IIIA El tumor invade la serosa del útero y / o anexos

IIIB Afectación vaginal y / o de los parametrios

IIIC Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y / o paraaórticos.

- IIIC 1: Ganglios linfáticos pélvicos positivos
- IIIC 2: Ganglios linfáticos paraaórticos (+) con o sin ganglios linfáticos pélvicos (+)

Estadio IV

- IVA El tumor invade la vejiga y / o mucosa del intestino
- IVB Metástasis a distancia, incluyendo metástasis intraabdominales y / o en los ganglios linfáticos inguinales.

Una variedad de factores han sido identificados como **marcadores pronósticos**:

Edad: parece ser una variable de pronóstico independiente. El Ginecología Oncológica Group (GOG) utilizando un modelo de riesgo proporcional del tiempo de supervivencia relativo y tomando como punto de referencia arbitrario los 45 años de edad , el riesgo relativo de fallecer a causa de la enfermedad quedo así: 2,0 a los 55 años ; 3,4 a los 65 años y 4,7 a los 75 años (50). El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos demostró que la probabilidad de supervivencia global de las pacientes menores de 40 años o menos era mayor, en comparación con la de las mujeres mayores de 40 años, independientemente de otros predictores clínico patológicos (51)

Estadio clínico: El estadiaje definitivo es clínico-quirúrgico , y se establece con el análisis de diferentes factores histopatológicos , siendo determinante para estimar la sobrevida libre de enfermedad (SLE), de tal manera que, a 5 años, es del 90% para el estadio I, del 83% para el estadio II, del 43% para el estadio III y 20% para el estadio IV. La afectación ganglionar pélvica y/o para-aórtica define el estadio III C e influye en la sobrevida global (SG), siendo mejor cuando no existe compromiso ganglionar; la ausencia de estadificación ganglionar loco-regional se debe tener en cuenta a la hora de plantear las decisiones terapéuticas (7).

Grado histológico: es un potente factor pronóstico y predictivo, tanto para la aparición de recaídas loco regionales como de metástasis ganglionar y a distancia, debido a la mayor diseminación a medida que son más indiferenciadas las células. Los tumores moderadamente diferenciados (G2) son los más frecuentes, seguidos de los tumores bien diferenciados o y de los indiferenciados o G3. Existe una relación entre el grado de diferenciación, la invasión miometrial y afectación ganglionar. La mitad de los tumores G3 invaden más de la mitad de la pared miometrial, una tercera parte tienen afectación ganglionar en pelvis y una quinta parte en ganglios paraaórticos (51,52). Hay una fuerte correlación entre el grado histológico, la invasión miometrial y el grado histológico; cuando existe grado histológico 3 y la invasión miometrial es mayor del 50 % la posibilidad de compromiso ganglionar pélvico (estadio III C 1) ocurre en casi la mitad de los pacientes con estas características (7).

Invasión del miometrio: es la característica patológica más relevante que influye en el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos, debido a la mayor diseminación y vascular y linfática a medida que aumenta el compromiso tumoral miometrial. Los

tumores que afectan el 1/3 externo del miometrio presentan mayor compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos en contraste cuando los tumores invaden de manera superficial el miometrio, (7)

Tipo histológico no endometriode (carcinoma seroso, células claras o carcinosarcoma) aumentan el riesgo de metástasis ganglionares, a distancia y de recurrencia loco regional. Las histologías no endometrioides son más agresivas, independientemente del estadio, invaden más fácilmente el espacio vascular y se las considera de alto grado, con la correspondiente repercusión en su manejo terapéutico, con una supervivencia global menor en comparación con el adenocarcinoma endometriode; dicho comportamiento debido a que generalmente son aneuploides, presenta sobre expresión de HER-2/neu, del p53, ausencia de mutación PTEN. (41,42).

Invasión del espacio linfovascular: La invasión del espacio linfovascular (ILV) es un importante predictor de recidiva tumoral y de muerte debida al tumor, independientemente del grado histológico y de la profundidad de la infiltración tumoral en el miometrio (48,49). Es poco frecuente en los carcinomas endometrioides y su frecuencia aumenta en relación con el grado histológico, los tipos histológicos agresivos y la profundidad de la infiltración miometrial (51). S.Kumar y colaboradores encontraron que casi la mitad de los pacientes con invasión del espacio linfovascular tuvieron compromiso ganglionar para-aórtico, (estadio III C2) (52,53).

Compromiso del cérvix: La afectación cervical determina el Estadio II de la clasificación FIGO. La diferenciación entre la afectación de las glándulas endocervicales y la infiltración del estroma del cérvix es difícil de establecer en ocasiones y ha sido cuestionada. Se estima casi la mitad de los casos en los que hay afectación del cérvix ésta se produce en forma de implantes superficiales sin afectación del estroma (53). Dicha afectación se asocia a una mayor posibilidad de recidiva tumoral, compromiso en los ganglios linfáticos, debido a su rápida diseminación por los canales linfáticos; además presentan una menor supervivencia (53).

Tamaño del tumor: Está directamente relacionado con la diseminación vascular y/o linfática, la probabilidad de compromiso ganglionar pélvico y/o para-aortico en tumores de menos de 2 cms es baja (7) y el mismo aumenta en los tumores mayores de 2 cms debido a la mayor posibilidad de diseminación vascular y linfática (7,9).

Factores moleculares: La sobreexpresión de p53 se asocia a neoplasias no endometrioides, menos diferenciadas y con mayor índice de proliferación, mayor compromiso endometriometrial y cervical, tumores mal diferenciados y mayor capacidad de diseminación. El HER-2 está sobre expresado en los carcinomas endometriales, principalmente en tumores de alto grado, con histología seroso-papilar y estadios avanzados, correlacionándose con un peor pronóstico. La expresión de receptores de estrógenos y de progesterona supone cierto grado de

diferenciación, lo que indirectamente implica menor agresividad, sobre todo en el caso de los de progesterona. La expresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) se asocia con el grado histológico, y su expresión es un factor predictivo de supervivencia. La expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR) es predictivo de diseminación a distancia (55).

El tipo histológico no endometriode , grado de diferenciación tipo III , invasión miometrial mayor del 50% , compromiso del cérvix , invasión del espacio linfovascular generalmente están asociados a factores moleculares de mal pronóstico: aneuploides , sobre expresión de p 53 , del HER-2/neu , del KRAS ausencia de mutación, que hacen que se diseminen rápidamente , exista mayor posibilidad de compromiso ganglionar y por ende sean de peor pronóstico (41,42, 52,53,55)

1.8 EVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

La evaluación de la paciente para confirmar o sospechar malignidad, incluye una historia clínica completa, la cual debe interrogar la presencia de los factores de riesgo asociados con el cáncer endometrial como: la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, el uso de estrógenos o tamoxifeno, la nuliparidad, antecedentes familiares (cáncer de colon, endometrio, mama u ovario) y radioterapia pélvica previa; el examen físico hace parte de la evaluación, incorporando la inspección vaginal y el examen recto vaginal. Todo lo anterior con el objetivo de excluir extensión de la enfermedad al cuello del útero, metástasis vaginales y compromiso anexial. Sin embargo, como se mencionó la mayoría de las pacientes con carcinoma endometrial consultan cuando presentan la enfermedad en estadio temprano y por lo tanto no presentan alteraciones significativas durante la exploración pélvica (42).

Los procedimientos ambulatorios como: la ecografía transvaginal y biopsia endometrial por aspiración curetaje, puede establecer el diagnóstico en más del 90% de los pacientes con sospecha de cáncer de endometrio. El diagnóstico del cáncer de endometrio es histológico y se realiza mediante biopsia de endometrio. La decisión de cuándo se debe realizar una biopsia de endometrio depende de que la paciente este sintomática o no. La medición ecográfica del grosor en mujeres pre menopáusicas no tiene valor diagnóstico y no se debe realizar. La decisión de evaluar histológicamente el endometrio se debe basar en la sintomatología y la presentación clínica (56, 57,58).

Existen varias herramientas para biopsias endometriales, tales como la cureta de Novak, el catéter de aspiración Pipelle o aspirador Vabra, los cuales permiten realizar la biopsia del endometrio de manera ambulatoria sin anestesia general. La información proporcionada por los hallazgos histológicos de la biopsia de endometrio puede ser suficiente para la evaluación y la planificación preoperatoria. Sin embargo, el muestreo con el catéter Pipelle puede no ser factible en algunas mujeres posmenopáusicas debido a la estenosis cervical (41). Cuando los hallazgos

histológicos de una biopsia de endometrio son insuficientes para confirmar el diagnóstico, se recomienda la dilatación cervical y el legrado, aunque este procedimiento requiere anestesia y se ha observado que subestima la enfermedad. Una biopsia de endometrio bajo histeroscopia es el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer endometrial, con una mayor precisión que la dilatación y curetaje a ciegas. Por lo tanto, la estrategia recomendada para la investigación del sangrado uterino anormal es la realización de una ecografía pélvica transvaginal (US-TV), con una biopsia de endometrio en los casos de aumento del grosor endometrial y una histeroscopia cuando el diagnóstico es incierto (35). En las mujeres menopáusicas, cuando el grosor endometrial es de 5 mm en la US-TV tiene una sensibilidad (S) del 90% y una especificidad (E) del 54% en comparación con S: 98% y E: 35%, cuando el grosor del endometrio es <3 mm. Por lo tanto, un grosor endometrial < 4 mm no requiere la realización de biopsia endometrial, pero cuando es >4 mm requerirá una evaluación alternativa (57,58).

1.9 ESTADIFICACION PRE-OPERATORIA.

El cáncer endometrial es una patología que se estadifica de forma quirúrgica y la mayor parte de los pacientes consultan con su enfermedad confinada al útero, sin embargo la evaluación prequirúrgica de rutina para detectar metástasis en aquellas pacientes con cáncer endometrial por medio de pruebas imagenológicas puede ayudar a realizar una aproximación diagnóstica (43,18). Esta evaluación preoperatoria de la enfermedad metastásica por medio de imágenes (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] o la tomografía por emisión de positrones [PET / CT]), la medición del CA125 en suero o ambos, puede ser importante en aquellas circunstancias en las cuales la paciente es clínicamente inoperable por presentar: comorbilidades médicas, síntomas que proponen la existencia de metástasis en lugares inusuales (hueso, sistema nervioso central) y cuando los hallazgos histológicos prequirúrgicos muestran un carcinoma de alto grado (grado 3 endometriode, células claras, seroso papilar y carcinosarcoma) (7,43,18)

Se han estudiado diferentes métodos de diagnóstico por imagen, en un intento de conocer la extensión de la enfermedad antes de llevar a la paciente a cirugía. Sin embargo, estas técnicas de imagen intentan evaluar el grado de invasión al miometrio y al cérvix, asociado con el grado de invasión extrauterina y la afectación ganglionar, para planificar de manera adecuada la cirugía. En ningún momento, las técnicas de imagen presentan superioridad al estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, pero en un momento dado pueden dar una información importante para planificar el mejor tratamiento quirúrgico, ya que se trata de pacientes con una edad avanzada y en ocasiones con comorbilidades médicas importantes, que pueden representar un freno en el momento de realizar la cirugía (33,34).

Las diferentes técnicas de imagen que se utilizan para examinar la extensión del tumor previa a la cirugía son: la ecografía, examen que resulta útil para valorar el tamaño del tumor, estudiar los anexos y evaluar la infiltración del miometrio y del

estroma cervical. La resonancia magnética (RM), es la técnica de imagen que más se utiliza, ya que tiene una buena sensibilidad para evaluar el compromiso miometrial y cervical, además puede valorar la presencia de adenopatías patológicas pélvicas y/o paraaórticas. A pesar de que tiene sus limitantes, es la prueba que presenta el mejor rendimiento a pesar de su alto costo. La tomografía axial computarizada (TAC), no es una prueba útil para evaluar la invasión del miometrio, pero si detecta la enfermedad extrapélvica a nivel retroperitoneal, visceral y peritoneal, por esta razón debe ser empleada en el estudio de extensión del cáncer de endometrio tipo II (7, 18,43).

1.10 TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del cáncer de endometrio es siempre quirúrgico, menos en situaciones de comorbilidad de la paciente que contraindiquen la cirugía o estadios muy avanzados donde estaría indicado un tratamiento paliativo.

El tratamiento quirúrgico nos ofrece dos ventajas principales: conocer la extensión real de la enfermedad para realizar una adecuada estadificación y la resección de la enfermedad. Incluso aquellas pacientes con enfermedad metastásica limitada a la pelvis o carcinomatosis peritoneal son candidatas a cirugía de debulking (extirpación de masas tumorales), ya que diversos estudios han mostrado un mejor pronóstico independientemente de la histología del tumor (58,59). Está establecido que la cirugía del cáncer de endometrio debe ser realizada por ginecólogos oncólogos para asegurar una adecuada estadificación ya que se ha observado una mayor supervivencia en las pacientes sometidas a una adecuada cirugía inicial y se hará según los criterios establecidos por la FIGO (18,54):

- Histerectomía total extrafascial. No es necesaria la realización de una histerectomía radical ni tampoco la resección de un manguito vaginal amplio. Está absolutamente contraindicada la morcelación de la pieza, si el útero es de un tamaño que impide la extracción por vía vaginal está indicado el realizar la cirugía por vía abdominal.
- Se aconseja la coagulación de las trompas previa a la histerectomía por el posible riesgo de diseminación de la enfermedad.
- Salpingooforectomía bilateral
- Linfadenectomía pélvica: la exéresis ganglionar debe incluir los territorios de la arteria ilíaca interna, ilíaca externa, ilíaca común y el espacio obturador.
- Linfadenectomía paraaórtica: debe incluir el tejido ganglionar entre la bifurcación de la aorta como límite caudal hasta la vena renal izquierda.
- Revisión de la cavidad abdominal y exéresis de cualquier nódulo sospechoso
- En los casos de tumores mal pronóstico como son el seroso papilar y de células claras está indicada la omentectomía inframesocólica.

La vía de abordaje del cáncer de endometrio ha sido tradicionalmente la laparotomía media infraumbilical, sin embargo en los últimos años se ha demostrado la utilidad de la cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia convencional, vaginal asistida por laparoscopia y robótica) que consigue unos niveles de resecabilidad similares a la

laparotomía pero disminuye la estancia hospitalaria, el sangrado operatorio y la morbilidad quirúrgica. De todas formas, el abordaje quirúrgico debe adecuarse siempre a la experiencia del cirujano y principalmente a las características de la paciente (60).

La laparoscopia tiene ciertas ventajas ya que nos permite una adecuada revisión de toda la cavidad abdominal, realizar lavados peritoneales para estudio citológico, realizar exéresis de los nódulos sospechosos, asegurarnos la realización de una adecuada salpingooforectomía bilateral y realizar una adecuada linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Un estudio randomizado realizado por el Gynecologic Oncology Group (GOG) sobre 2600 pacientes con cáncer de endometrio que comparaba la vía laparoscópica y la laparotomía concluye que la laparoscopia es una técnica segura con una tasa de complicaciones similar, una menor hospitalización postoperatoria estadísticamente significativa y un tiempo operatorio mayor.

La histerectomía vaginal no está recomendada en general para el tratamiento del cáncer de endometrio ya que no permite la evaluación de la cavidad abdominal y ganglionar, pero a veces puede ser adecuada en pacientes que tienen contraindicada la cirugía por vía abdominal, en estos casos no debe obviarse nunca la salpingooforectomía bilateral (18,54).

La realización de linfadenectomía en el cáncer de endometrio es un tema controvertido, el estatus de los ganglios pélvicos y paraaórticos debe ser informado según está recogido en la estadificación de la FIGO pero el tipo y la extensión de la linfadenectomía no está especificado. Uno de los factores pronósticos más importantes del cáncer de endometrio es la afectación extrauterina, principalmente la afectación ganglionar. El riesgo de afectación ganglionar varía según el tipo de tumor y el grado histológico, siendo menor en los tumores bien diferenciados y con infiltración miometrial menor al 50% y mayor en tumores escasamente diferenciados y con invasión miometrial profunda (60, 61,62).

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a la linfadenectomía pélvica y para-aórtica son la celulitis y el linfedema de la extremidad inferior. El riesgo de linfedema aumenta a mayor número de ganglios extraídos (>10 ganglios) y con la exposición a radioterapia adyuvante. (63,64).

El tratamiento radioterápico se utiliza como manejo inicial en casos de pacientes sin condiciones adecuadas por la enfermedad (estadios avanzados) o por la presencia de co-morbilidades que implican alto riesgo quirúrgico. El uso post-operatorio reduce el riesgo de recidiva local pero no aumenta la supervivencia por lo que está recomendado aplicarla en aquellos casos con un moderado riesgo de recurrencia ($\geq 15\%$) para maximizar el efecto del tratamiento sobre el control local de la enfermedad y la supervivencia libre de la enfermedad. La supervivencia y el riesgo de recurrencia dependen principalmente de la profundidad del tumor y del grado de diferenciación aunque existen otros factores como son la edad > 60 años, infiltración

del espacio linfovascular, afectación del tercio inferior del útero y tamaño tumoral que también hay que tener en cuenta a la hora de decidir la necesidad de tratamiento adyuvante (65,66).

La quimioterapia (QT) puede ser beneficiosa en estadios avanzados de cáncer de endometrio a pesar de una correcta cirugía citorreductora y del tratamiento adyuvante con radioterapia pélvica. Actualmente la quimioterapia para el cáncer de endometrio se basa en carboplatino y paclitaxel, esta recomendación se basa en los resultados del GOG 209 (122) en los que se comparaba los resultados en 1300 pacientes con cáncer de endometrio avanzado tratadas con carboplatino+ paclitaxel o TAP: se observó una supervivencia y un período libre de enfermedad equiparable con una menor toxicidad en el primer grupo (18,34).

El uso de la quimioterapia sola vs la asociación a radioterapia pélvica en estadios avanzados está en estudio, parece que esta última ayuda a controlar la enfermedad a nivel local y existir un beneficio en la supervivencia aunque no hay resultados claros. Se ha estudiado también la “técnica sándwich” que alternaría: 3 ciclos de quimioterapia- radioterapia pélvica- quimioterapia sin observarse beneficios frente a la terapia con quimioterapia y radioterapia posterior (7,8,34).

La hormonoterapia está indicada en las pacientes no candidatas a cirugía ni a quimioterapia neoadyuvante. La respuesta a la terapia hormonal es más favorable en casos de cánceres endometrioides grado 1 y 2 y presencia de receptores hormonales positivos. Habitualmente se recomienda el acetato de megestrol alternado con tamoxifeno: el beneficio de la terapia secuencial se observó en un estudio fase II que incluyó a 56 pacientes tratadas con acetato de megestrol: 160 mg diarios durante 3 semanas alternado con tamoxifeno 40 mg diarios durante 3 semanas: se observó una respuesta al tratamiento del 27% con un periodo libre de enfermedad de 2.7 meses y una supervivencia media de 14 meses. El acetato de medroxiprogesterona es otra opción de tratamiento, pero no hay evidencia de que haya mejor respuesta a mayor dosis. Los inhibidores de la aromatasa no parecen tener gran efecto sobre el cáncer de endometrio: tanto el letrozol como el anastrozol se probaron en estudios Fase II sobre pacientes con enfermedad avanzada o recurrente con una tasa de respuesta inferior al 10%, además, los escasos datos que existen muestran que la positividad de receptores hormonales no se asocia a una mejor respuesta con estos agentes (67).

1.11 SEGUIMIENTO

Después del tratamiento quirúrgico, con o sin terapia adyuvante, a las pacientes con cáncer endometrial se les debe realizar un programa control rutinario, con el objetivo de detectar las recurrencias y mejorar la sobrevida. Se considera que las pacientes deben ser controladas cada 3-4 meses durante los 2 primeros años y luego continuar anual. La mayoría de las recurrencias se presentan durante los 2 primeros años, razón por la cual se puede considerar una vigilancia más estrecha (43,57).

Durante las visitas de control se debe realizar una revisión centrada en los sistemas, con preguntas relacionadas a la pelvis, dolor en los miembros inferiores, dolor en la espalda, sangrado vaginal, cambios en los hábitos urinarios e intestinales. El examen físico, debe incluir un examen pélvico y rectovaginal. La tendencia a realizar de rutina la citología de la cúpula vaginal para detectar recurrencias se ha observado que no es rentable y que la mayoría de las recurrencias se palpan durante el examen clínico o están asociadas a los síntomas de la paciente. Aquellas pacientes con un riesgo bajo o intermedio por lo general, no requieren estudios de imágenes de rutina, para evaluar las recurrencias. Las pacientes que consultan refiriendo síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas abdominales y/o pélvicos, deben ser evaluadas con estudios adicionales (TAC, colonoscopia).

Con relación al CA125, este marcador puede ser utilizado para realizar un monitoreo de la terapia en aquellas pacientes con un adenocarcinoma de endometrio avanzado o recurrente (43,57).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Determinar los factores histopatológicos asociados con el compromiso ganglionar de pacientes con Cáncer de Endometrio en Colombia, 2009-2016.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1. Determinar la frecuencia del compromiso ganglionar pélvico y para-aórtico en las pacientes con Cáncer de Endometrio.
- 2.2.2. Establecer la comparabilidad de la edad y el índice de masa corporal con el compromiso ganglionar.
- 2.2.3. Establecer la asociación entre la edad, índice de masa corporal y los factores histopatológicos: tipo y grado histológico, compromiso miometrial, invasión linfo-vascular, invasión cervical y tamaño del tumor con el compromiso ganglionar.
- 2.2.4. Determinar el mejor modelo predictivo de compromiso ganglionar

3. MATERIALES Y METODOS

3.1 Tipo de Estudio

Estudio descriptivo transversal con análisis de casos y controles. Se determinó en forma simultánea la exposición (factores clínicos e histopatológicos) y el compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio en siete instituciones de salud en Colombia, 2009-2016; este diseño permite describir un fenómeno (compromiso ganglionar), para posteriormente generar hipótesis, siendo de tipo transversal porque la muestra se tomó en un momento único del tiempo, evaluando el efecto y la exposición de forma simultánea.

3.2 Población de Estudio

3.2.1 Población Diana:

Pacientes con Cáncer de Endometrio atendidas en las instituciones de salud de: Barranquilla, Medellín, Bucaramanga y Bogotá, 2009-2016.

3.2.2 Población Accesible:

Pacientes con Cáncer de Endometrio que son atendidas en:

Clínica Bonnadona –Prevenir	(Barranquilla).
Unidad de Ginecología Oncológica Misión Medica	(Barranquilla).
Clínica Julio Enrique Medrano	(Barranquilla).
Clínica San Luis	(Bucaramanga).
Hospital San José	(Bogotá).
Hospital Manuel Uribe Angel	(Medellín).
Clínica San Diego	(Bogotá)

Las instituciones de salud participantes son centros de referencias, con servicios especializados en la atención del cáncer ginecológico, que atienden especialmente a la población afiliada al régimen subsidiado y contributivo

3.2.3 Población Elegible:

Criterios de inclusión:

Mujeres de 35 a 85 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de endometrio tratadas con histerectomía + salpingo-ooforectomía bilateral + linfadenectomía pélvica y/o para-aortica, con reportes de patología revisados por los servicios respectivos de las instituciones mencionadas y consignados en la base de datos de cada entidad, entre el 1 de Enero de 2009 a 31 de Diciembre de 2016.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con diagnósticos de Cáncer de Endometrio que recibieron como tratamiento inicial radioterapia y/o quimioterapia.
- b) Pacientes con diagnóstico histológico de tumores neuroendocrinos del endometrio, carcinosarcomas, tumores sincrónicos o metacrónicos.

3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se tomó como tamaño de población el número de casos ocurridos en las ciudades incluidas en el estudio, durante 2009 a 2016 (1648 casos), a pesar de la imposibilidad de tener acceso completo a dicha información. El compromiso ganglionar ocurre entre un 8% a un 20% de los casos, se establece un margen de error del 3 %, un efecto de diseño de 1, nivel de confianza del 95% , por lo se calcula una n de 264 casos y una tasa ajustada de pérdida del 10% , para un total de 290 casos.

Se realiza un listado de los centros oncológicos de la ciudades incluidas en el estudio, se escogen las siete entidades oncológicas mencionadas (dos en Bogotá, tres en Barranquilla, una en Bucaramanga y una en Medellín) teniendo en cuenta la disponibilidad y acceso a la información

3.4 TECNICA DE MUESTREO

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, es decir se eligieron por métodos no aleatorios la población a incluir en el estudio; este método se adapta a los recursos económicos disponibles y a la disponibilidad de la información en cada una de las instituciones participantes.

Los resultados de esta investigación solo serán generalizados para las entidades en donde se ejecutó el proyecto.

3.5 PLAN DE RECOLECCION DE DATOS

La presente investigación se realizó en siete instituciones de salud de Colombia , ubicadas : tres en Barranquilla , dos en Bogotá, una en Medellín y una en Bucaramanga. La fuente de datos fue secundaria: bases de datos anonimizadas de las pacientes con cáncer de Endometrio de cada institución participante en el estudio; la información se diligenció por personal de apoyo, Ginecólogos Oncólogos de cada una de las instituciones participantes, quienes revisaron las bases de datos respectivas, consignado dicha información en formulario previamente elaborado y posteriormente llevada a base de datos general por el investigador principal.

3.6 ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con la resolución No. 008430 de 1993 del 4 de octubre de 1993, Título II. De la investigación en seres humanos. Capítulo 1. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del Ministerio de Salud de Colombia, el presente estudio se considera una investigación sin riesgo, teniendo en cuenta que se aplicará como técnica de recolección de información, la revisión y análisis de base de datos anonimizadas de cada una de las instituciones participantes.

El comité de ética de la Universidad del Norte aprobó la presente investigación mediante acta de evaluación No. 175 , del 28 de junio de 2018.

3.7 CARACTERIZACION DE LAS VARIABLES

Variable dependiente:

Compromiso ganglionar

Variables independientes:

DEMOGRAFICA:

Edad.

ANTROPOMETRICA:

Índice de Masa Corporal.

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS:

Grado histológico.

Tipo histológico.

Invasión miometrial.

Invasión linfo-vascular.

Tamaño del tumor.

Compromiso cervix

Variables de confusión: edad, índice de masa corporal, tamaño del tumor.

(Ver tabla de operacionalización de las variables)

3.8 PLAN DE PROCESAMIENTO

Se creó matriz de datos , con los criterios de clasificación de las variables definidas en el cuadro de operacionalización , en un equipo portátil Hewlett-Packar , Id. 00327-44200-57573-AAOEMLAPTOP-40VGDRM3, con procesador Intel(R) Celeron(R) CPU N3060 @1,60GHz 1,60GHz, memoria instalada (RAM) 4,00 GB

(3,86 GB utilizable), sistema operativo de 64 bits, procesador x64. Posteriormente se migraron esos datos al software estadístico SPSS v 25 ; Released 2017.Armonk,NY:IBM Corp.

3.9 ANALISIS Y PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

3.9.1 Análisis Descriptivo

Se realizó un resumen descriptivo de las variables cuantitativas del estudio estableciendo las medidas de tendencia central y de dispersión pertinentes, teniendo en cuenta el tipo de distribución (normal o no). En cuanto a las variables de naturaleza cualitativa, se determinó su proporción en la muestra, así como el porcentaje presente de cada uno de ellas dentro de los niveles del compromiso ganglionar. Se determinó finalmente la frecuencia de los distintos estadios propios del compromiso en los ganglios: pélvicos (Estadio III C1) y para aórtico (Estadio III C 2).

En cuanto a la normalidad de los datos para las variables cuantitativas se evaluó la misma a través de gráficos exploratorios como el diagrama de cajas y bigotes y la prueba de Kolmogorov – Smirnov, al no cumplirse el supuesto de normalidad de los datos se utilizaron pruebas no paramétricas como chi cuadrado de Pearson y Kruskal –Wallis, mediante esta última evaluamos la diferencia de medias entre las variables cuantitativas y el compromiso ganglionar.

3.9.2 Análisis Bivariado:

3.9.2.1. Coeficiente de Correlación: Para verificar la asociación lineal entre las variables cuantitativas del estudio con el compromiso ganglionar, dado que la distribución de las variables cuantitativas no es normal se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman propio de este tipo de datos.

3.9.2.2. Test Chi Cuadrado: Para determinar la asociación o independencia entre las variables cualitativas categóricas (tipo histológico, grado histológico, compromiso miometrial, compromiso cervical, compromiso linfovascular) con el compromiso ganglionar, se utilizará la prueba de Chi Cuadrado, contrastando la hipótesis que no existe asociación entre estas a un nivel de significancia del 5% .

3.9.2.3. Razón de Prevalencia de Momios (OR):

La asociación entre la ocurrencia del compromiso ganglionar (variable dependiente) y los factores histopatológicos (variables independientes o de exposición) se hará

mediante el cálculo de medidas de asociación, para lo cual se utilizará la Razón de Momios (OR) con sus respectivos Intervalos de Confianza y valor p.

Se consideró como caso a las pacientes con cáncer de endometrio que presenten compromiso ganglionar y como control a los pacientes con cáncer de endometrio sin compromiso ganglionar. Los expuestos y no expuestos, para cada variable cualitativa, se definen a continuación, teniendo en cuenta lo reportado en la literatura:

Tipo Histológico: No expuestos: Endometriode; Expuestos: Células claras, Seroso papilar, Otros.

Grado Histológico: No expuestos: Grado I; Expuestos: Grados II – III.

Invasión Miometrial: No expuestos: Menor del 50 % ; Expuestos: Mayor del 50%.

Invasión Linfovascular: No expuestos: No invasión linfovascular; Expuestos: Invasión linfo vascular presente.

Compromiso del cérvix: No expuestos: No compromiso cervical; Expuestos: compromiso cervical presente.

Para la Razón de Momios de las variables cuantitativas –continuas (Edad , Tamaño Tumoral , Índice de Masa Corporal) con el compromiso ganglionar , estas se transforman a variables categóricas , teniendo en cuenta lo que indica la literatura sobre el riesgo de compromiso ganglionar y el comportamiento de estas variables :

Edad: No expuestos: Menor de 60 años, Expuestos: Mayor de 60 años.

Tamaño del tumor: No expuestos: menor de 2 cms; Expuestos: mayor de 2 cms.

Índice de Masa Corporal – Estado Nutricional: No expuestos: IMC menor de 30 (eutróficos y sobrepeso); Expuestos: mayor de 30: obesidad (I-II- mórbida).

3.9.3 Análisis Multivariado:

Regresión Logística:

Se realizó un modelo de regresión logística múltiple binomial debido a que la variable de respuesta de estudio, compromiso ganglionar, toma valores dicotómicos, (0: NO, 1: SI), que indican presencia o ausencia de metástasis a ese nivel; nos permitirá realizar el ajuste de variables confusoras (edad, índice de masa corporal y tamaño tumoral) y la modificación de la variable dependiente (compromiso ganglionar) ante la presencia de los otros factores histopatológicos.

La escogencia de las variables significativas del modelo se hizo mediante el método stepwise AIC , en el que se busque el modelo que mejor explique la variabilidad del compromiso ganglionar (variable respuesta); para ello se inició con un modelo que incluya todas las variables, en cada paso se analizó la inclusión o no de alguna de las variables, se planteó contraste de hipótesis entre el modelo final y teóricos propios de este tipo de regresión: nulo, completo ,saturado y submodelos ; el cálculo de los coeficientes de los factores significativos se realizó por el método de razón de máxima verosimilitud , adicionalmente en la ecuación final deben estar presentes factores de confusión establecidos: tamaño del tumor y el índice de masa corporal (ambos de manera categórica), aun si alguno de estos no sea significativo en el modelo inicial; finalmente se determinó que tan bien discrimina el modelo la probabilidad que un paciente tenga compromiso ganglionar, dado valores de los factores relevantes del estudio; la aplicación de este proceso arrojó entre otros el error estándar, el valor z(estadístico de wald) y deviance , útil para el contraste entre modelos.

El siguiente paso fue analizar la validación del modelo de regresión logístico detallado a través de técnicas idóneas de re-muestreo como la validación cruzada y el bootstrapping. La validación cruzada dividió la muestra en dos subconjuntos, una parte para desarrollar el modelo de regresión logística con las variables significativas del otro estudio y otra que se utilizó para la predicción). El Bootstrapping divide la muestra original en varias muestras (muestreo por reposición) y a cada una se le genera su propia estimación , obteniendo un gran número de estimaciones y a partir de ella una aproximación de la verdadera distribución del estadístico en la población , logrando calcular el valor central (estimador puntual) y sus respectivos intervalos de confianza.

4. RESULTADOS

Caracterización de la población

Se incluyeron 304 pacientes con Cáncer de Endometrio distribuidos así: de Bucaramanga: 116 (38.2%), Bogotá: 92 (30.3%), Barranquilla: 60 (19.7%) y Medellín: 36 (11.88%). El 69% (210 pacientes) se clasificaron como estadio I ; el compromiso ganglionar , es decir estadio III C de Cáncer de Endometrio , se presentó en 48 pacientes (15.78%). La histerectomía abdominal + salpingo-ooforectomía bilateral + linfadenectomía pélvica fue realizada en el 56,9% (173 pacientes), mientras que la histerectomía abdominal + salpingo-ooforectomía bilateral + linfadenectomía pélvica y para-aortica se practicó en el 42,8% (130 pacientes). El compromiso ganglionar ocurrió en el 15.78% (48 pacientes) , de las cuales se localizaron a nivel a nivel pélvico el 11.2% (34 de 48 pacientes) , para-aorticas en el 1.3% (4 de 48 pacientes) y fue pélvico y para-aórtico en el 3.3% (10 de 48 pacientes) (Tabla 1).

El tipo histológico más frecuente fue el Endometriode en el 84.5% (257 pacientes), el Seroso papilar en 5.6% (17 pacientes) y el de Células claras en el 3.0% (9 pacientes), el tipo histológico "Otros" se presentó en el 6.9% (21 pacientes). Otros hallazgos histopatológicos muestran que el grado histológico II fue el más común presentándose en el 47.7% (145 pacientes), la invasión miometrial mayor del 50% ocurrió en el 55.2% (168 pacientes), mientras que la invasión uterina linfo vascular y el compromiso del cérvix se detectaron en el 19.7% (60 pacientes) y 19% (58 pacientes) respectivamente (Tabla 1).

Comparabilidad de la edad y el índice de masa corporal con el compromiso ganglionar

La edad, índice de masa corporal y tamaño del tumor no presentaron una distribución normal, prueba de Kolmogorov-Smirnov (p valores <0.001), por lo tanto se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para determinar la diferencia de medianas de estas variables tomando como factor de agrupación el compromiso ganglionar; encontrando para la edad un p-valor de 0.448 , para el índice de masa corporal (IMC) un p-valor : 0.23 y para el tamaño del tumor un p-valor <0.001.

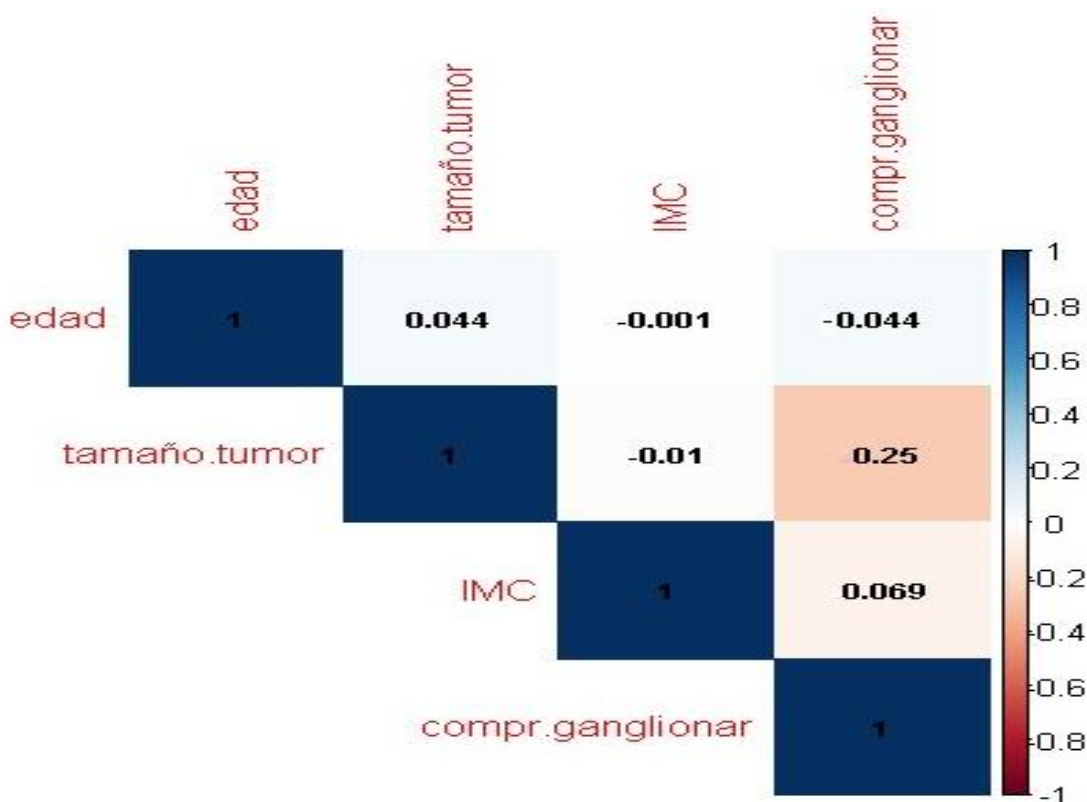
La edad presentó una mediana de 60 años, con un límite mínimo de 27 años y máximo de 86 años, rango intercuartílico de 14 ; 49,3 % (150 pacientes) fueron mayores de 60 años. El índice de masa corporal mostró una mediana de 28.5 con un rango intercuartílico de 3.2, límite mínimo de 19.1 Kg/m², límite máximo de 42 kg/m²; el 33.8% (103 pacientes) presentaron algún grado de obesidad. El tamaño

del tumor presentó una mediana de 2,5 cms, rango intercuartílico de 2.7 cms y límite mínimo de 0,1 cm. Límite máximo de 13 cms el 61,18% (186 pacientes) presentaron tamaño tumoral mayor de 2 cms. (Tabla 1).

El análisis de correlación mediante la prueba no paramétrica de Spearman, para las variables cuantitativas, determinó que la edad y el índice de masa corporal no tuvieron asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar, coeficiente de Spearman -0,044 (IC del 95%: -0,155 - 0,061, p valor :0,449) para la edad ; y coeficiente de Spearman : 0,069, (IC 95%: -0.047 – 0.191 , p- valor = 0.230) para el índice de masa corporal ; mientras que el tamaño del tumor mostró una asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar, con un coeficiente de Spearman : 0,250 (IC 95% 0.158 – 0.344, p valor =0.0001). (Gráfica 1).

Gráfica 1. Correlación variables numéricas con el compromiso ganglionar

Factores histopatológicos asociados al compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016”.



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.
IMC: índice de masa corporal. Compr.ganglionar: compromiso ganglionar.

Tabla 1. Características generales de la población de pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016”.

Características	N= 304
Edad(años) ,mediana (RIQ)	60.0 (14)
<60 años N(%)	150(49.3)
>60 años	154(50.6)
IMC(Kg/m ²), mediana (RIQ)	28.5 (3.2)
<30 N(%)	201(66.1)
>=30	103(33.8)
Estadio clínico. N(%)	
I A	118(38.8)
IB	92(30.2)
II	25(8.2)
III A	9 (2.9)
III B	7 (2.3)
III C	48(15.7)
IV	5 (1.6)
Cirugía N(%)	
HAT+SOB+LP	173(56.9)
HAT+SOB+LP+LPAo	131(43.0)
Tipo Histológico. N(%)	
Endometriode	257(84.5)
Seroso papilar	17 (5.5)
Celulas claras	9 (2.9)
Otros	21(6.9)
Grado Histológico. N(%)	
I	106 (34.8)
II	145 (47.7)
III	53 (17.4)
Invasión Miometrial. N(%)	
Mayor del 50%	168 (55.2)
Menor del 50%	136 (44.7)
Invasión Linfovascular. N(%)	
Si	60 (19.7)
No	244 (80.2)
Compromiso Cervix. N(%)	
Si	58 (19)
No	246 (80.9)
Tamaño Tumor (cms), mediana (RIQ)	2.5 (2.7)
<2cms N(%)	118 (38.8)
>2cms	186 (61.18)

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes

DS: desviación standard. HAT +SOB+LP: histerectomía abdominal + salpingo-ooforectomia bilateral+ linfadenectomia pélvica.

HAT+SOB+LP+LPAo: histerectomía abdominal + salpingo-ooforectomia bilateral+linfadenectomia pélvica + linfadenectomia para-aortica. RIQ: rango intercuartilico

Asociación entre la edad, índice de masa corporal y los factores histopatológicos con el compromiso ganglionar

Tanto para las mujeres que presentaron compromiso ganglionar como en las que no lo tienen, el tipo histológico de mayor proporción es el endometroide con aproximadamente un 73% y 87%, respectivamente, seguido por el seroso papilar con 12,5% y 4.2%. No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y el compromiso ganglionar, Chi cuadrado: 7,071 p: 0.07 (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución Tipo Histológico y Compromiso Ganglionar

	Compromiso ganglionar					
	SI		NO		Total	
Tipo Histológico	No.	%	No.	%	No.	%
Endometriode	35	72.92	222	86.72	257	84.54
Seroso papilar	6	12.50	11	4.2	17	5.59
Células claras	2	4.17	7	2.73	9	2.96
Otros	5	10.41	16	6.25	21	6.90
Total	48	100	256	100	304	100

Chi cuadrado: 7,071 valor de p: 0,07

En cuanto al grado histológico, el II, presentó la mayor proporción de compromiso ganglionar, ocurriendo en el 50% de estos casos, seguido por el grado histológico III con el 41,7%; en las pacientes que no presentaron compromiso ganglionar el grado histológico II fue el más frecuente con un 47.27% de los casos; demostrándose una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico y el compromiso ganglionar, Chi cuadrado: 30.77, p= 0.0001. (Tabla 3).

En lo referente a la invasión miometrial, 44 de 48 pacientes (91.67%) con compromiso ganglionar tenían invasión miometrial mayor del 50%, mientras que 4 de 48 pacientes (8.33%) con compromiso ganglionar tenían invasión miometrial menor del 50%; demostrándose asociación estadísticamente significativa entre la invasión miometrial y el compromiso ganglionar, Chi cuadrado: 31.41, p= 0,0001. (Tabla 4)

Tabla 3. Distribución Grado Histológico y Compromiso Ganglionar

	Compromiso ganglionar					
	SI		NO		Total	
Grado Histológico	No.	%	No.	%	No.	%
Grado I	4	8.3	102	39.84	106	34.87
Grado II	24	50.0	121	47.27	145	47.69
Grado III	20	41.7	33	12.89	53	17.44
Total	48	100	256	6.25	304	100

Chi cuadrado: 30.77 valor de p: 0,0001

Tabla 4. Distribución Invasión Miometrial y Compromiso Ganglionar

	Compromiso ganglionar					
	SI		NO		Total	
Invasión Miometrial	No.	%	No.	%	No.	%
>50%	44	91.67	124	48,43	168	55.27
<50%	4	8.33	132	51.57	136	44.73
Total	48	100	256	100	304	100

Chi cuadrado: 31.41 valor de p: 0,0001

En la evaluación de la invasión linfovascular a nivel uterino , se evidenció que el 68.75% de las pacientes con compromiso ganglionar tenían invasión linfovascular presente; en las pacientes sin compromiso ganglionar el 10.65% (27 pacientes) tenían invasión linfovascular presente ; lo cual nos indica una relación estadísticamente significativa entre la invasión linfovascular y el compromiso ganglionar , Chi cuadrado : 86,43 , p=0,0001. (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución Invasión Linfovascular y Compromiso Ganglionar

	Compromiso ganglionar					
	SI		NO		Total	
Invasión linfovascular	No.	%	No.	%	No.	%
SI	33	68.75	27	10.65	60	19.73
NO	15	31.25	229	89.45	244	80.27
Total	48	100	256	100	304	100

Chi cuadrado: 86.43 valor de p: 0,0001

En cuanto al compromiso del cérvix se demostró que el 47.92 % de las pacientes con compromiso ganglionar presentaron invasión tumoral a ese nivel, en las 256 pacientes sin compromiso ganglionar el 13.67 % presentaron compromiso tumoral en el cérvix; demostrándose que existe una relación estadísticamente significativa, entre el compromiso del cérvix y el compromiso ganglionar Chi cuadrado: 86,43, p= 0,0001. (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución Compromiso del Cérvix y Compromiso Ganglionar

	Compromiso ganglionar					
	SI		NO		Total	
Compromiso cérvix	No.	%	No.	%	No.	%
SI	23	47.92	35	13.67	58	19.07
NO	25	52.08	221	86.33	246	80.93
Total	48	100	256	100	304	100

Chi cuadrado: 30.70 valor de p: 0,0001

Con el fin de revisar el comportamiento de las variables asociadas en cuanto a su riesgo encontramos que la edad y el índice de masa corporal no presentan asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar:OR: 0.692(IC 95% 0.371-1.292) p-valor=0,243 para la edad, OR: 1.341(IC 95% 0.711-2,530) p-valor=0.363 para el índice de masa corporal. (Tabla 7).

El tipo y el grado histológico mostraron asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar con un OR: 2.42 (IC 95% 1.166-5.041), p-valor=0.015 para el primero y OR: 6.6 (IC 95% 2.303-18.909), p-valor=0.0001 para el segundo. (Tabla 7).

El factor histopatológico que mayor asociación presentó con el compromiso ganglionar fue la invasión linfocascular con un OR: 18.65 (IC 95% 9.000-38.684), p-valor=0.0001, seguido por la invasión miometrial con un OR: 11.70 (IC 95% 4.087-33.546), p-valor=0.0001; mientras que el compromiso cervical mostró un OR: 5.809 (IC 95% 2.975-11.343), p-valor= 0.0001. (Tabla 7).

Tabla 7. Distribución de características sociodemográficas, antropométricas e histopatológicas según compromiso ganglionar, en pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016. (N= 304)

Característica	Compromiso Ganglionar		OR (IC 95%)	p-valor
	SI	NO		
Tipo Histológico				
No Endometriode *	13	34	2.42 (1.166-5.041)	0.015
Endometriode	35	222		
Grado Histológico				
II-III *	44	170	6.6 (2.303-18.909)	0.0001
I	4	102		
Invasión Miometrial				
Mayor del 50% *	44	124	11.70 (4.087-33.546)	0.0001
Mayor del 50%	4	132		
Invasión LV				
Si *	33	27	18.65 (9.000-38.684)	0.0001
No	15	229		
Compromiso Cervix				
SI *	23	35	5.809 (2.975-11,343)	0.0001
No	25	221		
Edad				
Mayor 60 años *	20	130	0.692 (0.371-1.292)	0.243
Menor 60 años	28	126		
Tamaño Tumor				
Mayor 2 cms *	42	144	5.444 (2.235-13.262)	0.0001
Menor 2 cms	6	112		
IMC				
Mayor de 30 *	19	84	1.341 (0.711-2.530)	0.363
Menor de 30	29	172		

*Grupo de referencia. LV: linfocascular, IMC: índice de masa corporal

Fuente : Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

Determinar el mejor modelo predictivo de compromiso ganglionar

El análisis de las variables antropométricas e histopatológicas asociadas al compromiso ganglionar mediante la técnica de regresión logística mostró que la edad (variable confusora) y el tipo histológico no tuvieron un efecto considerable y representativo en explicar la variabilidad en la respuesta del compromiso ganglionar; las otras variables confusoras índice de masa corporal y el tamaño del tumor no fueron descartadas del modelo independiente del p valor resultante (ver anexos modelo de regresión logística).

La invasión linfovascular y el compromiso miometrial fueron los factores histopatológicos que mostraron, en el modelo de regresión binomial, asociación significativa con el compromiso ganglionar; la invasión linfovascular, con un OR: 9.322(IC 95% 4.279-21.150), p-valor =<0.001 y el compromiso miometrial con un OR:3.952 (IC 95% 1.291-14.985), p-valor=0.002 (Tabla 8).

Tabla 8. Variables antropométricas e histopatológicas asociadas al compromiso ganglionar, en pacientes con cáncer de endometrio , Colombia 2009-2016”, Modelo de Regresión Logística.

	OR	IC 95 %	p-valor
Intercepto	0.0055388	0.0008-0.0242	<0.001
IMC	1.7019	0.7519-3.8725	0.200
Grado histológico	3.0402	1.0160-11.4234	0.066
Invasión linfovascular	9.3221	4.2790-21.1506	<0.001
Invasión miometrial	3.9522	1.2912-14.9857	0.025
Tamaño tumor	1.6302	0.4918-6.5293	0.449
Compromiso cérvix	2.2156	0.9734-5.0276	0.056

IMC: índice de masa corporal. Grado Histológico (II y III), invasión linfovascular (SI), invasión miometrial (>50), tamaño del tumor (>2 cm), compromiso cérvix (SI).

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

La confiabilidad del modelo ajustado, el cual incluye las variables estadísticamente significativas y las variables confusoras, se realizó mediante una comparación entre las observaciones dadas en la base de datos de estudio de la presente investigación y los valores predichos por el modelo; para comprobar la predicción del mismo se utilizó un *threshold* de 0.5; que nos indicó que el modelo tiene una capacidad de predicción del compromiso ganglionar del 87% (ver anexo 9.10).

La validación cruzada mostró una predicción del modelo del 85%(IC 95% 79%- 90 %), sensibilidad del 90%, especificidad del 58% ,valor predictivo positivo del 92% y un valor de predictivo negativo del 54%. El Bootstrapping generó un promedio de predicción del 90% (IC 95% 89%-91%).

5. DISCUSION

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomendó en 1999 la estadificación clínico-quirúrgica, incluyendo para su manejo practicar histerectomía abdominal más salpingo-ooforectomía bilateral más linfadenectomía pélvica y para-aortica, sin embargo la necesidad de realizar o no la exploración y el estudio histopatológico ganglionar, sobre todo en estadios iniciales, sigue siendo un tema controvertido en el manejo del cáncer de endometrio (5). En nuestro estudio se practicó la linfadenectomía pélvica en todas las pacientes, sin embargo la linfadenectomía para-aortica fue practicada en menor proporción, desconociendo en las razones por la cual no se realiza este último procedimiento en la totalidad de las pacientes.

La presencia del compromiso ganglionar, estadio III C, en las pacientes con cáncer de endometrio está relacionada con diversos factores; nuestro estudio evaluó la asociación del compromiso ganglionar con factores sociodemográficos, antropométrico e histopatológicos. Diversos autores encuentran una gran variabilidad en el compromiso ganglionar, entre un 6% a un 38% , el cual va a depender de la presencia o no de factores histopatológicos de bajo o alto riesgo (4, 5, 6, 8,9)

La edad es considerada una variable de pronóstico independiente en las pacientes con cáncer de endometrio, sin embargo diversos estudios muestran que tiene asociación con el compromiso ganglionar, lo cual coincide con nuestros resultados; Akihiko W y colaboradores encontraron en su estudio un OR: 0.350 (IC 95% 0.105-1.06, $p=0.0642$) (68) , R.Vargas y colaboradores encontraron un OR:0.99 (IC 95% 0.98-0.99), (60)

La obesidad (I.MC mayor 30), incrementa el riesgo de padecer cáncer de endometrio , especialmente los tipo I , que son los más comunes y de mejor pronóstico; sin embargo su asociación con el compromiso ganglionar no esta demostrada , lo cual coincide con nuestros resultados , Kumar S. y colaboradores no encontraron asociación entre la obesidad y el compromiso ganglionar, OR: 0.88 (IC 95% 0.73-1.07, $p= 0.19$) (13).

El adenocarcinoma endometroide es el tipo histológico más frecuente y se asocia con mejor pronóstico que los no endometriodes , estos últimos mostraron, en nuestro estudio , una posibilidad de compromiso ganglionar mayor que el adenocarcinoma endometroide, lo cual esta probablemente relacionado con alteraciones genéticas y moleculares que favorecen la diseminación tumoral((41,42, 52,53,55). Creasman W.T. y colaboradores encontraron que los diversos tipos histológicos no se correlacionan significativamente con el compromiso ganglionar a nivel pélvico (p -valor= 0.8), mientras que existió relación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar para-aórtico, especialmente en los tipos histológicos no endometriodes (p -valor = 0.006). (61).

El grado histológico mostró, en nuestro estudio, que entre más indiferenciado sea el tumor existía mayor asociación con el compromiso ganglionar, lo cual coincide con los resultados de diversos autores, por ejemplo Creasman W.T. y colaboradores (col), en su estudio de 621 pacientes encontró compromiso ganglionar pélvico en el 9% de los casos con grado histológico II y 18 % (28 de 153) en el grado histológico III (61). Roberto Vargas y col. en su análisis de 19.329 mujeres con cáncer de endometrio encontraron compromiso ganglionar en el 21% de las grado histológico I, 42.7% en grado histológico II y en 36.3% del grado histológico III, p-valor = <0.001 (60). Soledad Jorge y col. encontraron aumento del riesgo relativo (RR) en las pacientes con cáncer de endometrio estadio I B, grado II y III con respecto al grado I. En el estadio IB grado II, RR: 1.30 (IC95% 1.12-1.51), en el IB grado III, RR: 1.20 (IC 95% 1.01-1.43).

En cuanto a la invasión miometrial, la proporción de compromiso ganglionar en el presente estudio fue mayor cuando existía compromiso miometrial > del 50% ; otros autores han mostrado igual asociación, R. Vargas y col, en el análisis SEER, encontraron metástasis ganglionar, en el 32.8% de las pacientes con invasión miometrial < del 50 % y en el 61.8% de la invasión miometrial mayor del 50%, con un p-valor = <0.001 (60). S. Kumar y col. encontraron compromiso ganglionar para-aórtico en 25% de las pacientes con invasión miometrial <50% y en el 75% de las pacientes con invasión miometrial >50%, p-valor <0.001 (13)

La invasión linfovascular (IVL) es el factor histopatológico más asociado al compromiso ganglionar, como lo mostró nuestro estudio, al igual que los resultados de otros autores, por ejemplo, Soledad Jorge y col. encontraron en su análisis compromiso linfovascular en el 15.2% y en ello el 21% presentaron metástasis ganglionar, ocurriendo esta solo en 2.1% de las pacientes sin invasión linfovascular (p<0.001) (19). De igual forma Akihiko y cols. sugieren que la evaluación de la invasión linfovascular provee información útil para predecir el compromiso ganglionar y la posibilidad de recurrencia (68). El inconveniente, hasta la fecha, es que el diagnóstico de invasión linfovascular es post-operatorio, ya que es difícil obtenerlo en la muestra de la biopsia inicial (48,49).

Tradicionalmente el tamaño tumoral ha sido considerado un factor pronóstico independiente de compromiso ganglionar. Nuestro análisis encontró que ocurrió mayor compromiso ganglionar en los tumores mayores de 2 cms. Schink y cols. en un análisis de 142 pacientes con cáncer endometrial estadio I encontraron metástasis ganglionar en 4% de pacientes con tumores menores de 2 cms. 15% en los mayores de 2 cms. y 35% en los tumores que afectaban toda la cavidad endometrial (69). El análisis SEER evaluó la relación del compromiso ganglionar con diferentes tamaños del tumor, encontrando que el compromiso ganglionar ocurrió en el 4.1% de los tumores menores o iguales a 1 cm; 10.2% en los menores o iguales a 2 cms; 15.6% en los menores o iguales a 3 cms; 18.1% en los menores o iguales a 4 cms; 49.1% en los menores o iguales a 5 cms y 31.1% en los mayores de 5 cms (60). Cabe anotar que la mayoría de los estudios realizan la medición del tumor en una sola dimensión y toman como parámetro de evaluación el ser mayor

o menor de 2 cms (13,69) ; R.Vargas y colaboradores utilizan rangos de medición distinto , Kazuaki I. y colaboradores utilizan el volumen tumoral , lo cual nos indica que no existe una estandarización adecuada en la medición de este criterio histopatológico que nos podría ayudar a identificar de mejor manera su relación con el compromiso ganglionar(60).

En el presente estudio encontramos , al igual que otros autores , que el compromiso cervical (estadio II), en la clasificación FIGO de 2009, esta asociado a mayor compromiso ganglionar. El protocolo 33 del GOG detectó que el compromiso tumoral a nivel ístmico-cervical presentaba compromiso ganglionar pélvico y para-aortica en el 16% y 14 % de los casos respectivamente. Posterior a la clasificación de FIGO 2009 , este parámetro no es incluido en los estudios que evalúan el compromiso ganglionar y su presencia en la mayoría de las ocasiones esta relacionada con otros factores histopatológicos de alto riesgo (8,13,48,49),

Tanto los factores histopatológicos, como la edad y el índice de masa corporal han sido evaluados a través de análisis multivariados, utilizando modelos de regresión logística, con el fin de evaluar su asociación con el compromiso ganglionar. Nuestro modelo de regresión logística mostró que la invasión linfovascular y la invasión miometrial presentaron asociación estadísticamente significativa con las metástasis ganglionares al realizar el ajuste con otras variables y presenta una capacidad predictiva para dicho resultado del 87%. Akihiko y cols. Encontraron en su análisis que solo la invasión linfovascular se asoció significativamente con el compromiso ganglionar (OR: 14.36, IC 95% 4.372- 57.65, $p < 0.0001$), al realizar el ajuste con otras variables, entre ellas, edad, grado histológico, invasión miometria (68). S .Kumar y cols. en el estudio de la Clínica Mayo , identificaron en el análisis de regresión logística, que el compromiso ganglionar pélvico, la invasión linfovascular y el compromiso miometrial mayor del 50% fueron los únicos factores independientes capaces de predecir el compromiso ganglionar para-aórtico; los autores proponen la clasificación de bajo y alto riesgo de compromiso ganglionar, incluyendo en el primer grupo tumores grado I-II, invasión miometrial menor del 50%, tamaño tumoral menor de 2 cms ; siendo los de alto riesgo aquellos con invasión miometrial mayor del 50% , grado histológico III , tamaño del tumor mayor de 2 cms (13). El SEER análisis mostró en su modelo de regresión que existió asociación significativa con el compromiso ganglionar con: tamaño tumoral (OR: 1.07 IC95%:1.05-1.09), el grado histológico 2 (OR: 1.82 IC95%:1.53-2.15) , el grado histológico 3 (OR:2.77 IC 95% 2.32-3.31) y la invasión miometrial mayor del 50% (OR:4.77 IC95% 4.16-5.47) (60). En la literatura revisada no encontramos el cálculo de la capacidad predictiva de ninguno de dichos modelos.

Las fortalezas de nuestro estudio provienen del conocimiento que se obtiene , mediante el análisis retrospectivo de nuestra población, del comportamiento de diversos factores, tanto sociodemográficos , antropométricos e histopatológicos , y su asociación con el compromiso ganglionar en las pacientes de cáncer de endometrio , en el periodo estudiado; dado que en nuestro país no existen suficientes datos sobre las características anteriormente mencionadas, esta investigación sería la base para plantear estrategias de manejo de acuerdo a la

presencia o no de los factores estudiados y a futuro realizar estudios de cohorte en los cuales se pueda establecer tasas de incidencia , causalidad , riesgo relativo etc.

Dentro de las limitaciones podemos mencionar que al ser un estudio de carácter retrospectivo no se puede establecer causalidad, además al no existir una revisión de patología central, existe la posibilidad que algunas pacientes sean clasificadas erróneamente, lo cual constituye un sesgo de información. Este fue controlado mediante la lectura completa, de parte de los investigadores, de los reportes de patología antes de ser consignados en la gran base del estudio. De igual manera dentro de esta categoría, de sesgo de información, se podría clasificar la falta de estandarización en la técnica quirúrgica, desconociendo mediante esta base de datos las razones por las cuales se escoge una u otra cirugía, conocimiento que esta fuera del alcance de esta investigación. La edad, el índice de masa corporal y el tamaño del tumor fueron consideradas variables confusoras, las cuales fueron controladas al inicio, con su caracterización adecuada y luego mediante su análisis en el modelo de regresión logística independiente del p valor resultante.

6. CONCLUSIONES

El cáncer de endometrio se diagnóstica en la mayoría de los casos se en estadio I, mientras que el compromiso ganglionar (estadio III C) ocurre en una menor proporción.

La edad y la obesidad son descritos como factores de riesgo para cáncer de endometrio, pero no presentan asociación con el compromiso ganglionar.

Los factores histopatológicos estudiados: tipo y grado histológico, tamaño del tumor, invasión miometrial, invasión linfovascular y compromiso cervical mostraron asociación con el compromiso ganglionar en el análisis bivariado.

Al realizar el ajuste de los diversos factores, mediante el modelo de regresión logística, solo la invasión linfovascular y la invasión miometrial mostraron asociación estadísticamente significativa con el compromiso ganglionar; dicho modelo presentó una capacidad predictiva importante de dicho hallazgo.

7. RECOMENDACIONES

Presentar los resultados del presente estudio a la Asociación Colombiana de Ginecólogos Oncólogos y a las a las instituciones educativas que forman a los profesionales en esta especialidad, con el fin de:

- Estimular la elaboración de guías de manejo de pacientes con cáncer de endometrio, que tengan en cuenta los diversos factores que influyen en el comportamiento de la enfermedad, especialmente en lo referente al compromiso ganglionar.
- Considerar la realización de futuras investigaciones en poblaciones más amplias, mayor número de instituciones hospitalarias, que nos permita conocer la relación causa efecto de distintos factores sociales, antropométricos, histopatológico y moleculares que influyen en la fisiopatología del cáncer de endometrio, dichos resultados podrían derivar en estrategias de prevención y manejo adecuado para esta patología.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. [Online]. Francia: IARC; 2012 [cited 5 Enero 2016].GLOBOCAN "ESTIMATED CANCER INCIDENCE, MORTALITY AND PREVALENCE WORLDWIDE IN 2012". Disponible en: http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011, Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015, v.1.p. 148.
3. Rusvelt Vargas Moranth, Edgar Navarro Lechuga. Incidencia y mortalidad por cáncer en Barranquilla, colombia .2008-2012. Rev. Colombia Médica, Vol. 49, No1 (2018), 55-62.
4. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Huasin A, Teng NN, et al. Terapéutica role of lymph node resection in endometriod corpus cáncer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006;107:1823-30
5. Benedetti Panici P, Basile S, Maneshi F, Alberto Lissoni, SignorelliM, Scambia G, et al. Systemic pelvic lymphadenectomy vs. No lymphadenectomy in early- stage endometrial cáncer: randomized clinical trial. J Natl CancerInst 2008; 100:1707-16.
6. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. William M.Burke. Endometrial cáncer: a review and current management strategies: Part I. Gynecologic Oncology 134 (2014) 385-392.
7. Jonathan S Berek, Neville F. Hacker. Oncologia Ginecológica. Williams&Wilkins, 5ta. Edición, 2010: 396-442.
8. Kazuaki Imai. A preoperative risk-scoring system to predict lymph node metástasis endometrial cáncer and stratify patients for lymphadenectomy. Gynecologic Oncology 142 (2016) 273-277
9. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. En: Kurman RJ. Editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Nueva York: Springer- Verlag, 1995: 439-86.
10. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gynecologic Oncology 115 (2009) 325–328.

11. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Stage IIIC endometrioid corpus cancer includes distinct subgroups. *Gynecol Oncol* 2002; 87:112–117.
12. McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al. Analysis of FIGO Stage IIIC endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81:273–278.
13. S.Kumar, A.Mariani, J.N.Bakkum, K.C. Podratz. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometriod cancer. *Gynecology Oncology* 130(2013) 441-445.
14. ASTEC study group , KitchenerH , Swart AM ; Qian Q, Amos C, Parmar MK Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cáncer (MRC ASTEC trial) : a randomised study . *Lancet* 2009; 373(9658): 125-36.
15. Orellana R , Saavedra F , Montero JC, Cisterna P, Olguin F, Toreretti M, Silva C. Cáncer de endometrio : experiencia de 10 años en el hospital San juan de Dios. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013 : 78(6):441-446
16. Di.Saia P, Creasman W. *Oncologia Ginecologica*. Amolca, 8ta. edición, 2015:141-174.
17. Ane Gerda, Zahl Eriksson, Jen Ducie, Narisha Ali. Comparasion of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrial carcinoma and limted myometrial invasion. *Gynecologic Oncology* 140(2016) 394-399.
18. Tae Hun Kim, Hee Seung Kim. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate or high risk groups of endometrial type endometrial cancer: A multi-center retrsopective cohort analysis. *Gynecologic Oncology* 141(2016) 440-446.
19. Soledad Jorge, June Y. Hou , Ana I Tergas. Magnitude of risk for nodal metastasis associated with lymphavascular space invasion for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 140 (2016), 387-393.
20. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, et al. Lymphovascular space involvement: A prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42:142-145.
21. Prat J. Prognostic parameters in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:649-662.
22. Sorosky Joel .Cancer Endometrial. *Obstetrics and Gynecology* 2012;120:383-97.

23. Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. El cáncer en cifras. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co>.
24. Organización Mundial de la Salud. Prevención de las enfermedades crónicas : una inversión vital. Ginebra OMS; 2005.
25. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*[Internet]. 2010 [6 Abril 2016]; 116(5): p. 1141-1149. Disponible en: http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2010/11000/Comparative_Performance_of_the_2009_International.21.aspx.
26. Baggish MS, Baggish MS, Valle RF, Guedj H. *Anatomy of the Uterus ,Hysteroscopy Visual Perspectives of Uterine Anatomy Physiology and Pathology*. 3a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 15- 26.
27. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplasia. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran . Neoplasia Pathologic basis of disease*, 9a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2015. p. 265-340.
28. González J, González E. Embriología y anatomía del aparato reproductor femenino. In González-Merlo J, González Bosquet E, González Bosquet J. *Ginecología*. 9a ed. España: Elsevier; 2014. p. 1-21.
29. Bulub SE. Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. In Melmed Sh, Polonsky KS, Larsen R, et al, editores. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2016. p. 589-663.
30. Mutter GL, Prat J. Endometrial Adenocarcinoma. In Mutter GL, Prat J. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 3a ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 370-401.
31. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* [Internet]. 2000 [6 Abril 2016]; 23(4): p. 260-265. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0339\(200010\)23:4%3C260:AID-DC9%3E3.0.CO;2-Y/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0339(200010)23:4%3C260:AID-DC9%3E3.0.CO;2-Y/abstract).
32. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*[Internet]. 2001 [6 Abril 2016].; 45(4): p. 555-560. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/327864>.
29. In Ries LAG, Krapcho M, Mariotto A. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*, National Cancer Institute 2012. Disponible en :http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004

33. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* [Online]. 2010 [5 Enero 2016]; 21(11): p. 1851-1856. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2962676/>.
34. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group. Endometrial cancer : A review and current management strategies: Part 1. *Gynecologic Oncology* 134 (2014) 385-392
35. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTG), Davies C, Godwin L, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen; patient level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011;378:771
36. Barry J, Azizia M, Hardiman P. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [Internet]. 2014 [citado 8 Abril 2016]; 20(5): p. 748-758. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688118>.
37. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer ; a meta-analysis. *diabetes Care* [internet]. 2013 [citado 6 de Abril 2016]; 45(1): p. 28-36. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/35/11/2402.full>.
38. Zhang Y, Liu H, Yang S, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk ; results from systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* [Internet]. 2014 [citado 6 de abril 2016]; 29(1); p. 21-29. disponible en ; <http://dx.doi.org/10.5301/jbm.5000047>.
39. Rosato V, Zucchetti A, Bosetti C et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Annals of oncology* [Internet]-2011 [citado 6 de abril 2016]; 22(4): p. 884-889. disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937645>.
40. Luo J, Beresford S, Chen C, Chlebowski R, García L, Kuller L, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2014 [citado 7 Abril 2016]; 111(7): p. 1432-1439. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051408>.
41. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2015 [citado 16 Abril 2016]; 117(3): p. 559-581. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es.ezproxy.unilibrebaq.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S0167814015006180>.

42. Lancaster J, Powell B, Chen L, Richardson D. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 [citado 8 Abril 2016]; 136(1): p. 3-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.009>.
43. Burke W, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, Olawaiye A, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2014 [citado 7 Abril 2016]; 134(2): p. 385-392. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>
44. Boggess JF, Kilgore JE. Uterine Cancer. In Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, et al editores. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2014. p. 1575-1591.
45. Creutzberg CL, Fleming GF. Endometrial Cancer. In Bogart JA, Buchholz ThA, Foote RL, et al, editores. *CLINICAL Radiation Oncology*. 4a ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2016. p. 1203 - 1229.
46. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1982 [citado 24 Abril 2016]; 49(8): p. 1511-1523. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=7066860>.
47. Mutter GL, Lin MCh, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak E, Lees J, et al. Altered PTEN Expression as a Diagnostic Marker for the Earliest Endometrial Precancers. *JNCI* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 92(11): p. 924-930. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/11/924>.
48. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, Mutch DG, Herzog ThJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 89(8): p. 1758-1764. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20001015\)89:8%3C1758:AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-A/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20001015)89:8%3C1758:AID-CNCR16%3E3.0.CO;2-A/full).
49. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos R, Hedrick L. The frequency of p53, k- ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2000 [citado 24 Abril 2016]; 88(4): p. 814-824. Disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000215\)88:4%3C814:AID-CNCR12%3E3.0.CO;2-U/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(20000215)88:4%3C814:AID-CNCR12%3E3.0.CO;2-U/full).
50. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Prognostic models to predict outcome from women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996;77:1115-1121.

51. Lee NK, Cheung MK, ShinJY, HusainA, Teng NN, Berek JS et al. Prognostic factors for uterine cáncer in reporductive aged womwn. *Obstet Gynecol* 2007;109:655-662.
52. Hanson MB, van Nagell JR, Powell DE. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753- 1757.
53. Prat J. Prognostic parameters in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:649-662.
54. Boronow RC. Surgical staging of endometrial cancer: Evolution, evaluation, and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol* 1997; 66:179-189.
55. Li Z, Gilbert Ch, Yang H, Zhao Ch. Histologic Follow-up in Patients With Papanicolaou Test Findings of Endometrial Cells. *AJCP* [Internet]. 2012 [citado 25 Abril 2016]; 138(1): p. 79-84.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1309/AJCP07DCKKZFKSDL>.
56. Morice Ph, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet* [Internet]. 2015 [citado 15 Diciembre 2015]; 387(10023): p. 1094-1108.
Disponibile
<https://www.clinicalkey.es.ezproxy.unilibrebaq.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S0140673615001300>.
57. Burke WM, Gold MA. Practice Bulletin Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2015 [citado 2 Marzo 2016]; 125(4): p. 1006-1026
58. Patsavas K, Woessner J, Gielda B, et al. Optimal surgical debulking in uterine papillary serous carcinoma affects survival. *Gynecol Oncol* 2011; 121:581.
59. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122:608.
60. Roberto Vargas, J.Alejandro Rauh-Hain,Joel Clemmer, Rachel M.Clark, Annekathryn Goodman, Whitfield B.Growddon, Jhon O.Schorge, Marcela G. Del Carmen,Neil S. Horowitz, David M.Boruta. Tumor size ,depth of invasión, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cáncer: A SEER analysis. *Gynecologic Oncology* 133 (2014) 216-220.
61. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60:2035.

62. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63:825.
63. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
64. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006; 103:714.
65. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744.
66. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M, PORTEC Study Group *Gynecol Oncol*. 2003; 89(2):201.
67. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:10.
68. Akihiko Wakayama , Wataru Kudaka , Hirofumi Matsumoto , Hajime Aoyama , Takuma Ooyama , Yusuke Taira. Lymphatic vessels involvement is predictive for lymph node metastasis and an important prognostic factor in endometrial cancer. *International Journal of Clinical Oncology* , diciembre 2017.
69. Schink JC, Lurain JR , Wallemark CB, Chmiel JS. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70:216-219.

9. ANEXOS

9.1. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

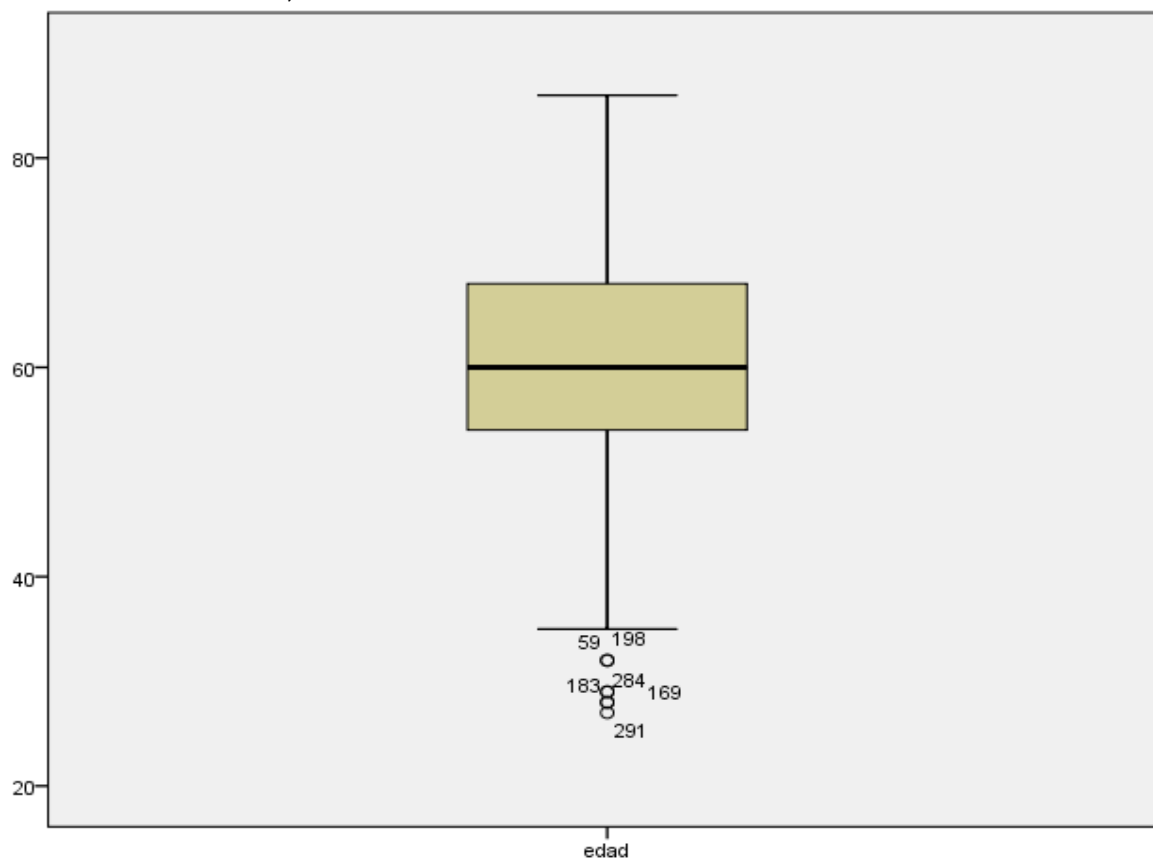
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con Cáncer de Endometrio, Colombia 2009-201

MACROVARIABLE	NOMBRE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
DEMOGRAFICO	Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa continua	Razón	1: Menor o igual a 40 años.
					2: 41-50 años.
					3: 51-60 años.
					4: 61-70 años.
					5: 71-80 años
					6: 81 o más años
FACTORES HISTOPATOLÓGICOS	Tipo histológico	Tejido biológico que conforma el tumor	Cualitativa	Nominal	1: Endometriode. 2: Seroso papilar. 3: Celulas claras. 4: Otros
	Grado histológico	Semejanza histológica con las celulas normales, indica rapidez de crecimiento del tumor	Cualitativa	Ordinal	1: Grado I. 2: Grado II 3: Grado III
	Invasión miometrial	Localizacion de celulas tumorales en el musculo uterino	Cualitativa	Nominal	0: Menor del 50% 1: Mayor del 50%
	Invasión linfovascular	Presencia de celulas tumorales en vasos sanguineos y/o linfaticos	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
	Tamaño del tumor	Medida del tumor en centimetros	Cuantitativa	Continua	0: Menor de 2 cms. 0: Mayor de 2 cms.
	Compromiso del cérvix	Presencia de celulas tumorales en el estroma cervical.	Cualitativa	Nominal	0: Si 1: No
	Compromiso Ganglionar	Presencia de celulas tumorales en Ganglios Linfaticos	Cualitativa	Nominal	0: No 1: Si
	Indice de masa Corporal	Relacion entre peso (Kg) talla al cuadrado	Cuantitativa	Continua	1: Menor de 20
					2: 21 a 24.9
					3: 25 a 29.9
					4: 30 a 34.9
					5: 35 a 39.9
					6: Mayor o igual a 40
ANTROPOMETRICOS	Estado Nutricional	Condición corporal resultante del balance entre la ingesta de alimentos y su utilización por parte del organismo	Cualitativa	Ordinal	1. Bajo Peso (IMC < 20) ;
					2. Eutrofico (21-24.9)
					3. Sobre peso : (25-29.9)
					4. Obesidad 1: (30-34.9)
					5. Obesidad 2: (35-39.9)
					6. Obesidad Morbida: (>40)

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.2 Distribución de la edad

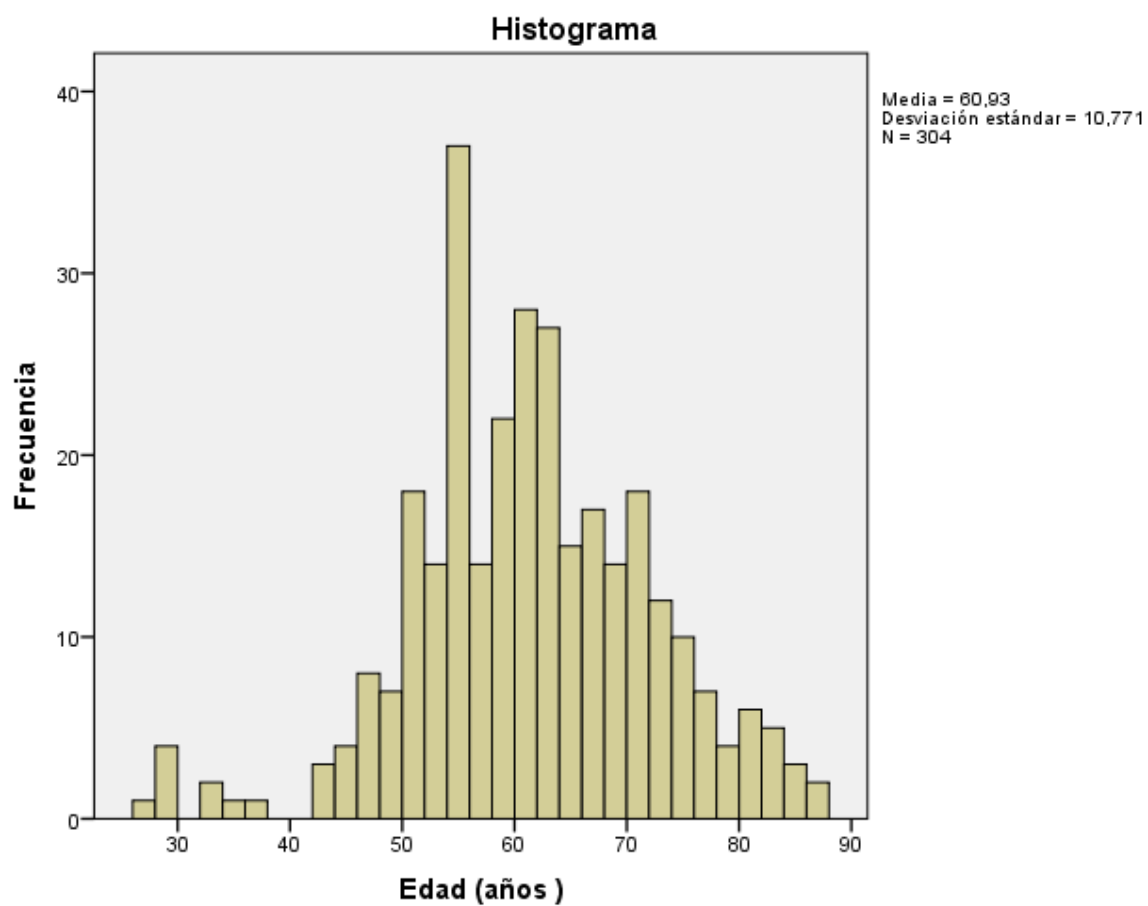
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.3 Distribución de la edad

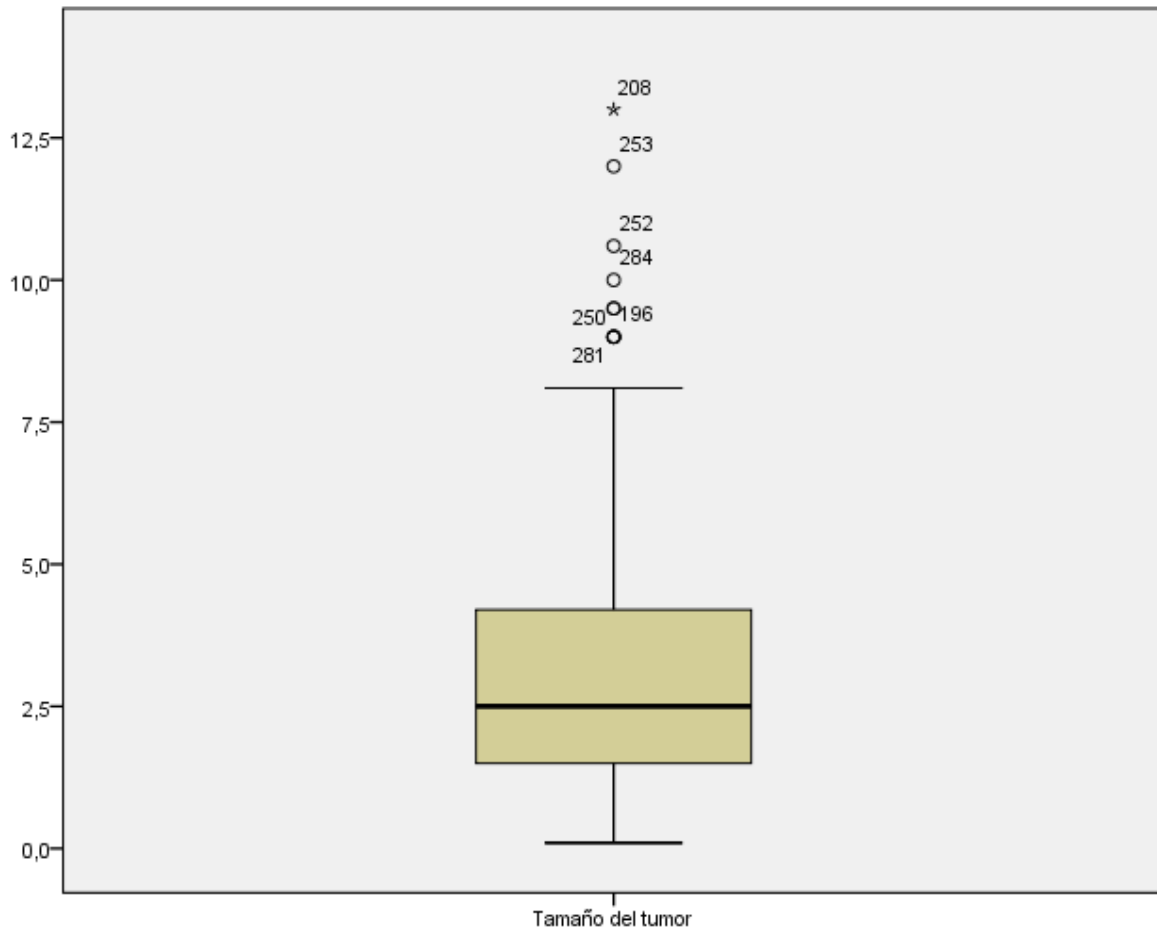
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.4 Distribución tamaño del tumor

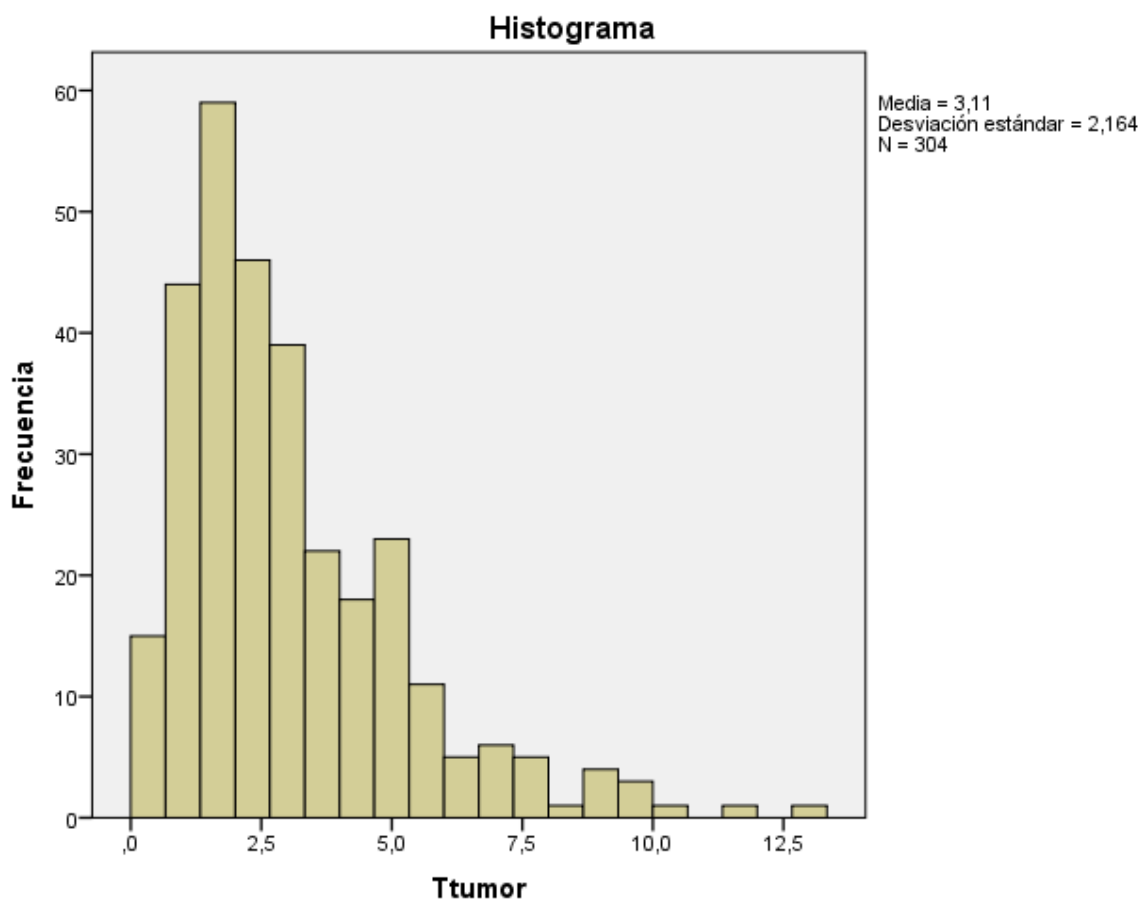
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.5 Distribución tamaño del tumor

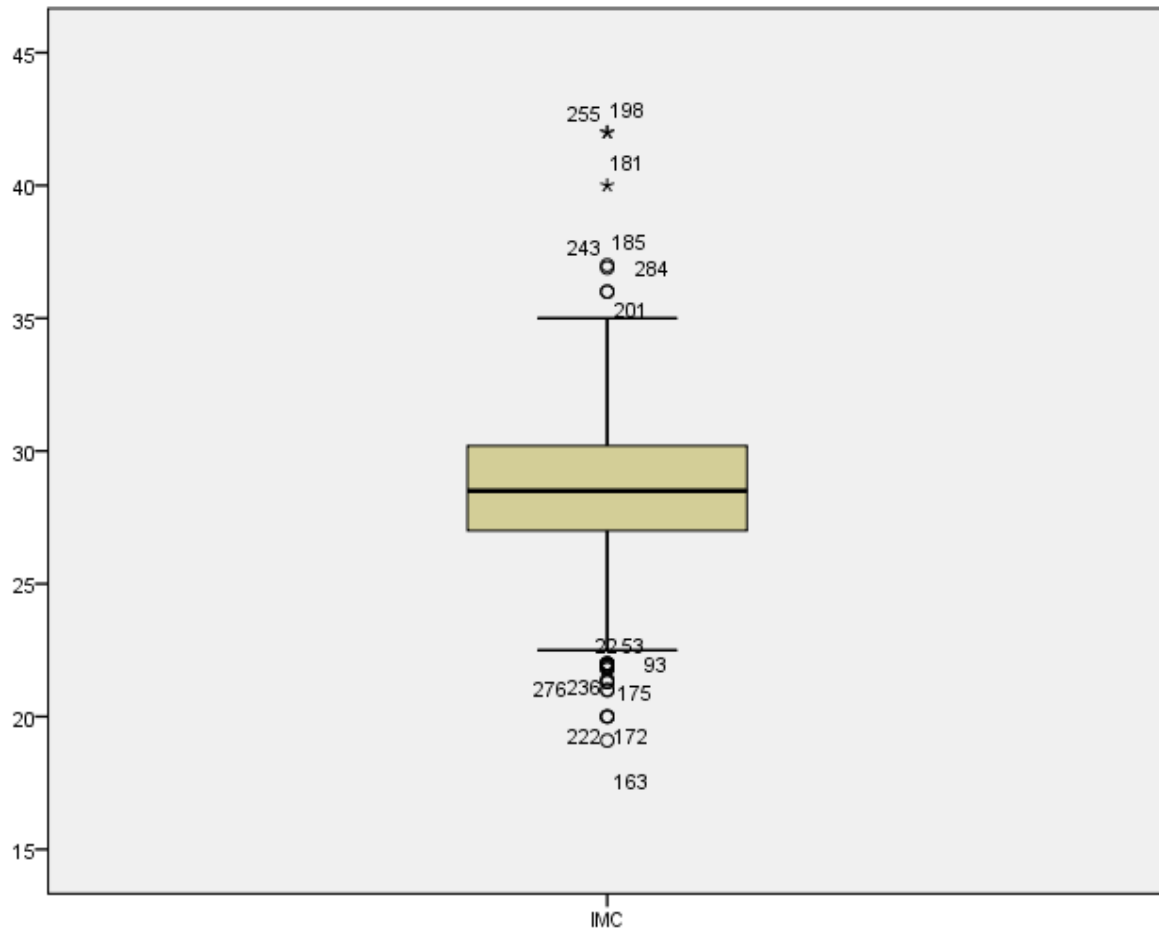
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.6 Distribución índice de masa corporal

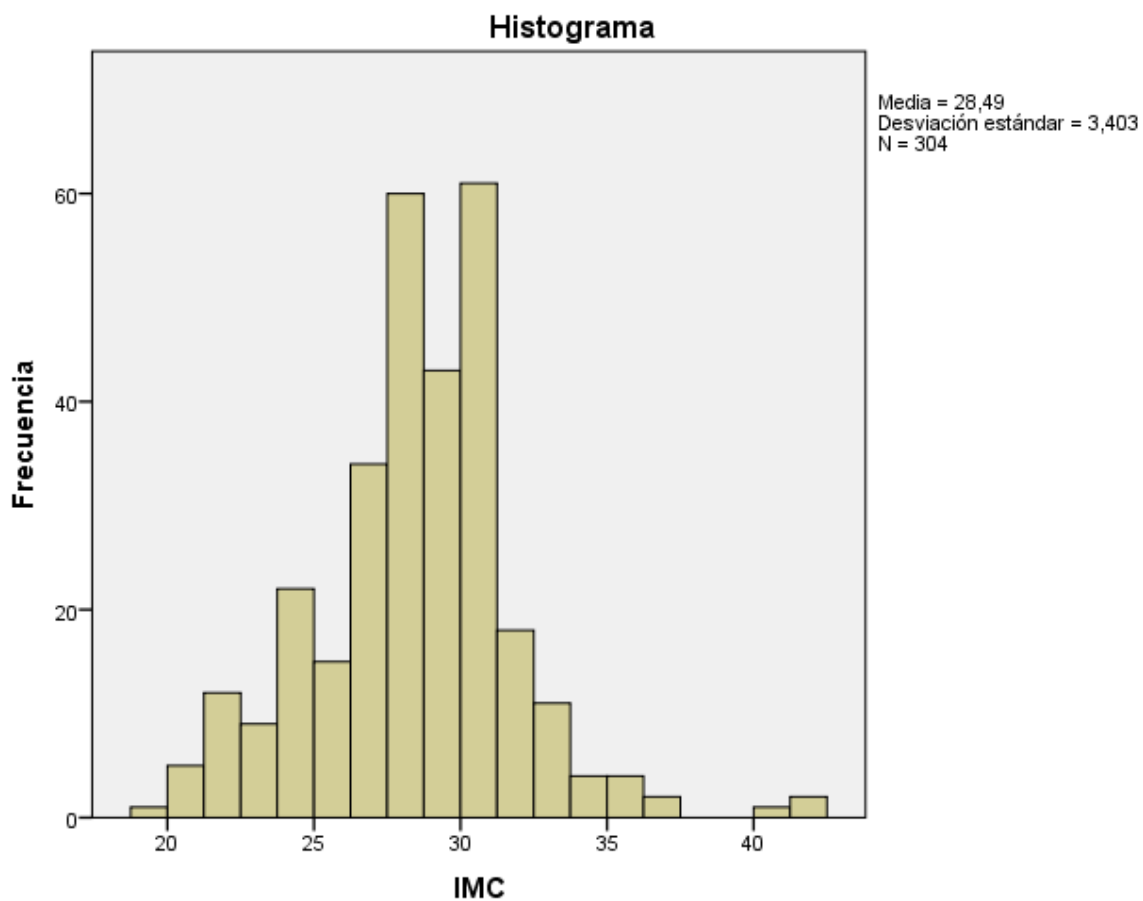
Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.7 Distribución índice de masa corporal.

Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016



Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.8 Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016

Modelo de Regresión Logística, análisis completo (paso 1).

	Estimate	Std. Error	z value	p-valor
(Intercept)	-4.9220723	0.8621429	-5.7091140	0.0000000
Edad	-0.5231	0.4076	-1.2831	0.1994
IMC	0.4775	0.4203	1.1360	0.2559
Tipo. Histológico	0.0931	0.4829	0.1929	0.8470
Grado Histológico	1.1150	0.6196	1.7995	0.0719
Invasión miometrial	1.4527	0.6194	2.3453	0.0190
Invasión linfovascular	2.1633	0.4106	5.2685	0.0001
Tamaño tumor	0.4421	0.6400	0.6908	0.4896
Compromiso cérvix	0.8248	0.4206	1.9608	0.0498

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.9 Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016.

Modelo de Regresión Logística, análisis con variables significativas (paso 2).

	Estimate	Std. Error	z value	p valor
(Intercept)	-5.1959	0.8508	-6.1070	0.0001
IMC	0.5317	0.4152	1.2807	0.2002
Grado histológico	1.1119	0.6032	1.8431	0.0653
Invasión linfovascular	2.2323	0.4058	5.5008	0.0001
Invasión miometrial	1.3742	0.6115	2.2471	0.0246
Tamaño tumor	0.4887	0.6455	0.7571	0.4489
Compromiso cérvix	0.7955	0.4166	1.9094	0.0562

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.10 Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016.

Modelo de Regresión Logística - Matriz de confusión.

		Predicciones		Total
		0	1	
Observaciones	0	235	21	256
	1	20	28	48
Total		255	49	304

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes.

9.11 Validación del Modelo de regresión logística. Matriz de confusión de validación cruzada

		Referencia		Total
		0	1	
Predicción	0	116	10	126
	1	12	14	26
Total		128	24	152

Fuente: Base de datos instituciones hospitalarias participantes

9.12 PRESUPUESTO GLOBAL DEL PROYECTO

Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016

RUBROS	COSTOS	TOTAL
Recurso Humano	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Asesores	\$ 1.300.000	\$ 1.300.000
Ingeniero	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
SUB TOTAL		\$ 3.300.000
GASTOS GENERALES	COSTOS	TOTAL
Bibliografía	\$ 300.000	\$ 300.000
Fotocopias- papelería	\$ 100.000	\$ 100.000
Transporte	\$ 300.000	\$ 300.000
Equipos	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
Otros	\$ 200.000	\$ 200.000
SUB TOTAL		\$ 1.900.000
TOTAL		\$ 5.200.000

9.13

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016

	2017				2018							2019								
ACTIVIDAD	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI
Elaboración del Protocolo y presentación Comité ética	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X										
Recolección de Información.											X	X	X	X						
Análisis de datos Interpretación Hallazgos															X	X	X			
Elaboración de Informe final y resumen científico																		X	X	
Presentación final del proyecto																				X

9.14
FORMULARIO DE RECOLECCION

Factores histopatológicos asociados al estadio III C de pacientes con cáncer de endometrio, Colombia 2009-2016

Número	Fecha:
Edad (años)	
Ciudad e Institución	
Tipo Histológico	Endometriode: No endometriode: (cuál?) Seroso papilar: Celulas claras: Otro: (cual):
Grado Histológico	Grado I : Grado II : Grado III :
Invasión miometrial	Menor del 50 %: Mayor del 50 %:
Invasión linfo-vascular	0 (No): 1 (Si):
Tamaño del tumor cms <2 cms: >2 cms:
Compromiso del cérvix	0 (No): 1 (Si):
Compromiso ganglionar:	0 (No): 1 (Si):
Indice de Masa corporal:	Talla / Peso ² =
Estado Nutricional :	1: Bajo peso (IMC<20): 2. Normal (IMC 20 a 24.9): 3. Sobre peso (IMC 25 a 29.9): 4. Obesidad (IMC >30):

Firma del recolector de la información:

9.15

CARTA A LAS INSTITUCIONES

Barranquilla.....

Doctor

Gerente, Coordinador Médico, Comité de Etica de las instituciones

Ciudad.....

E.S.M.

Cordial saludo:

El proyecto de investigación “Factores histopatológicos asociados al compromiso ganglionar de pacientes con Cáncer de Endometrio, en Colombia 2009-2016 “, fue aprobado como tesis de grado de la Maestría de Epidemiología de la Universidad del Norte.

Dicho proyecto es de carácter multicentrico, por lo cual solicitamos su participación en el mismo, manifestándole nuestra disposición de cumplir con todos los requisitos que una investigación de este tipo requiere.

En la Clínica....., el personal de apoyo es el (la) Dr.(a), Ginecólogo(a) Oncólogo (a) , quien tendrá a su cargo la recolección de la información , una vez ustedes den el visto bueno para tal fin

Agradeciendo su atención

Robinson Fernandez Mercado

Estudiante de Maestría de Epidemiología Universidad del Norte Barranquilla

9.16 CARTA DE APROBACION COMITÉ DE ETICA UNIVERSIDAD DEL NORTE



Comité de Ética en investigación de la División
Ciencias de la Salud de la Universidad del Norte

ACTA DE EVALUACION: N°. 175

Fecha: 28 de junio de 2018

Nombre Completo del Proyecto: "Factores histopatológicos asociados con el compromiso ganglionar de pacientes con Cáncer de Endometrio, en siete instituciones de salud en Colombia 2009-2016".

Investigadores principales: Robinson Fernández Mercado

Co investigadores: Dr. Edgar Navarro Lechuga

Sitio en que se conduce o desarrolla la investigación: En Colombia.

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 28 de junio de 2018

EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA DE LA SALUD. Creado mediante Resolución rectoral N° 05 de febrero 13 de 1995 en atención a la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como parte esencial para el funcionamiento de cualquier institución que realiza programas de investigación en humanos.


Conformado inicialmente por los siguientes miembros. Refrendado en el año 2005 con el objeto de ajustarse a estándares éticos y científicos de la investigación biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki, Guías Operacionales para Comités de Ética de la OMS y las Guías para Buena Práctica Clínica del ICH.

Se acoge a las Buenas Prácticas Clínicas del ICH de acuerdo a la normativa vigente, Resolución N° 2378 del Ministerio de Protección Social, Declaración de Helsinki versión 2013 y guías operativas de OMS, Informe Belmont.

El comité de ética en investigación en el Área de la Salud Universidad del Norte certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del protocolo en referencia:

- Proyecto de investigación
- Resumen de la propuesta de investigación
- Hojas de vidas

 **UNIVERSIDAD DEL NORTE**
Comite de Ética en Investigación
en el Área de la Salud

2. El presente proyecto fue evaluado por los siguientes miembros:

- Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO. Mg en Enfermería
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores
- Dr. JEAN DAVID POLO VARGAS
Profesión: Psicólogo. Phd en comportamiento social y organizacional.
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante de Profesores (Suplente)
- Q.F. DONALDO DE LA HOZ
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante experto en Farmacia Química.
- Dr. DIMAS BADEL MERLANO
Profesión: MD. Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética.
- Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico.
- Dra. NELLY LECOMPTE BELTRAN
Profesión: MD. Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
- Dr. ROBERTO SOJO GONZÁLEZ
Profesión: Administrador de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- Dr. PEDRO VILLALBA AMARIS
Profesión: Ingeniero Mecánico. Phd Ingeniero Biomédico
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
- Dr. RAFAEL TUESCA MOLINA
Profesión: MD. Phd. en Salud Pública
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico

3. El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte establece que el número de miembros para que haya quórum es cinco (5), y se encuentra constituido por los siguientes miembros:

- Dr. HERNANDO BAQUERO LATORRE
Profesión: MD. Pediatra y Neonatólogo
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico
- Dra. OLGA HOYOS DE LOS RIOS
Profesión: PhD en Psicología
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores

- Dra. SILVIA GLORIA DE VIVO
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científico
- Dr. RAFAEL TUESCA MOLINA
Profesión: MD. Phd. en Salud Pública
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico
- Dr. DIMAS BADEL MERLANO
Profesión: MD. Especialista en Bioética
Cargo en el Comité de Ética: Especialista en Bioética
- Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO. Mg en Enfermería
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Presidenta y Representante de Profesores
- Dra. LOURDES MARTÍNEZ
Profesión: Administradora de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad
- Q.F. DONALDO DE LA HOZ
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química
- Dra. NELLY LECOMPTE BELTRAN
Profesión: MD. Pediatra
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)
- Ing. JAIME GARCIA OROZCO
Profesión: Ingeniero Mecánico
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- Dr. ROBERTO SOJO GONZÁLEZ
Profesión: Administrador de empresas
Cargo en el Comité de Ética: Representante de la Comunidad (Suplente)
- Dr. JORGE LUIS ACOSTA REYES
Profesión: MD. Mg. Ciencias Clínicas
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante Científico (Suplente)
- Dr. JEAN DAVID POLO VARGAS
Profesión: Psicólogo. Phd en comportamiento social y organizacional.
Cargo en el Comité de Ética: Miembro - Representante de Profesores (Suplente)
- Enf. DIANA DÍAZ MASS
Profesión: Enfermera
Cargo en el Comité de Ética: Representante de Profesores (Suplente)
- Q.F. SAMIR BOLIVAR
Profesión: Químico Farmacéutico
Cargo en el Comité de Ética: Representante experto en Farmacia Química (Suplente).

- Dra. VIRIDIANA MOLINARES HASSAN
Profesión: Abogada
Cargo en el Comité de Ética: Representante No Científica (Suplente)
- Dr. PEDRO VILLALBA AMARIS
Profesión: Ingeniero Mecánico. Phd Ingeniero Biomédico
Cargo en el Comité de Ética: Representante Científico (Suplente)

El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, se encuentra ubicado en la Universidad del Norte, KM 5 vía a Puerto Colombia. Primer piso Bloque F.

Contactos:

Correo electrónico: comite_eticauninorte@uninorte.edu.co

Página Web: www.uninorte.edu.co/divisiones/salud/comite_etica

Teléfono: 3509280 – 3509509 Ext. 3493

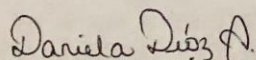
4. **El comité considero que el presente estudio:**
 - a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
5. **El Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte informara inmediatamente a las directivas institucionales:**
 - a. Eventos que son de notificación obligatoria por parte del investigador al comité de ética.
 - b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.
6. **El Comité informara inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:**
 - a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas cuando aplique.
 - b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.
7. **Cuando el Protocolo es aprobado por el Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de su aprobación; según Guías Operativas CE_versión 22 agosto 10 de 2017 literal seguimiento a estudios aprobados el comité de ética en investigación.**
8. **El Investigador principal deberá:**

- a. Informar cualquier cambio que se proponga a introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN EL AREA DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL NORTE. Si estos son necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación deben ser notificados al comité de ética tan pronto sea posible cuando aplique.
- b. Notificar cualquier situación imprevista que implica algún riesgo para los sujetos comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio cuando aplique.
- c. Informar la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando causas y razones.
- d. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del primer informe entregado.
- e. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, firmado por el investigador responsable.

9. Concepto del Comité de Ética:

- a. En reunión del Comité de Ética en Investigación en el Área de la Salud de la Universidad del Norte, efectuada el 28 de junio 2018, y legalizada mediante acta No. 175, el consenso de sus miembros aprueban el proyecto de investigación titulado: "Factores histopatológicos asociados con el compromiso ganglionar de pacientes con Cáncer de Endometrio, en siete instituciones de salud en Colombia 2009-2016".


Atentamente,



Enf. DANIELA DÍAZ AGUDELO

Profesión: Enfermera. Mg en Enfermería

Cargo: Presidente Comité De Ética en Investigación del Área de la Salud de la Universidad del Norte.



UNIVERSIDAD DEL NORTE
Comité de Ética en Investigación
en el Área de la Salud



ENTREGADO 06 JUL. 2018